

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Novas Substâncias Psicoativas:
Aspetos toxicológicos do α -PVP e criação de
uma biblioteca de espectros de massa**

Mariana de Caires Pereira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Novas Substâncias Psicoativas:
Aspetos toxicológicos do α -PVP e criação de
uma biblioteca de espectros de massa**

Mariana de Caires Pereira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Ana Paula Marreilha dos Santos

Co-Orientador: Doutora Helena Margarida Guerreiro Galla Gaspar

2017

Resumo

Novas Substâncias Psicoativas (NSP) são substâncias sintéticas com propriedades estupefacientes e psicotrópicas das quais fazem parte um vasto grupo de substâncias entre as quais, as catinonas sintéticas, os canabinóides sintéticos, e outras.

São substâncias que estão sob a monitorização do Observatório Europeu de Droga e Toxicodependência, EMCDDA, estando sujeitas a controlo em Portugal ao abrigo de legislação própria, Decreto-Lei 154/ 2013 de 22 de abril.

Este trabalho é constituído por duas partes com dois objetivos diferentes, apesar do tema ser o mesmo, as NSP. Na Parte I foi feita uma revisão de conjunto sobre a toxicidade de uma catinona sintética, o α -PVP ou *Flakka* como vulgarmente é denominado, que apareceu no mercado recreacional em substituição de catinonas que, entretanto, foram sujeitas a controlo.

O α -PVP foi uma das catinonas que mais interesse suscitou junto das autoridades, pela grande adesão por parte dos consumidores, com graves consequências a nível de efeitos tóxicos, necessidade de assistência hospitalar e algumas mortes.

Na Parte II deste trabalho foi realizado um trabalho de campo no Laboratório de Polícia Científica da Polícia Judiciária (LPC-PJ) onde para além de um inventário de padrões de drogas e substâncias de abuso, foi implementada uma biblioteca de espectros, com padrões de catinonas sintéticas, criada *in-house* no sentido de auxiliar, no futuro, a identificação de amostras resultantes de apreensões.

Nesta Parte do trabalho foi ainda possível o acompanhamento da identificação de amostras de substâncias apreendidas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) no sentido de confirmar, quando necessário, a análise preliminar feita pelo LPC-PJ através de Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massa.

No final deste trabalho foram identificados os principais efeitos do α -PVP, uma catinona com efeitos nefastos para a saúde pública, foi realçada a importância da existência de uma biblioteca *in-house* e a sua implementação, bem como efetuada a identificação de algumas substâncias psicoativas apreendidas, tendo em vista uma correta aplicação da lei.

Palavras-Chave: NSP, Catinonas Sintéticas, α -PVP, RMN, GC-MS

Abstract

New Psychoactive Substances (NPS) are a group of illicit substances such as synthetic cathinones, synthetic cannabinoids and others, with psychotropic properties.

These substances are under control of the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and in Portugal, are under control of Decreto-Lei 154/2013 de 22 de Abril.

The first Part of this work is a review of the toxicological aspects of a synthetic cathinone, α -PVP or Flakka, her street name. This cathinone appeared in the recreational market as a substitute to other synthetic cathinones which were under legal control.

The α -PVP was one of the cathinones that aroused the authorities' interest due to the consumers' adhesion, its harmful toxic consequences, the need of hospital care and a few deaths.

The second Part of this work was conducted in the Laboratório de Polícia Científica da Polícia Judiciária (LPC-PJ) where besides the inventory of drugs patterns, a library of mass spectrum was implemented, created *in-house* which main purpose was to help, in the future, the identification of seized drugs.

It was possible to identify seized drugs by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) as a way of confirming the first analysis made in LPC-PJ with Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS).

In the end, we were able to identify the main toxic effects of α -PVP, a synthetic cathinone with serious effects to public health, and it has been shown the importance of an *in-house* library; in addition, an accurate identification of psychoactive substances from seized materials, in a view of law enforcement, was also performed.

Key Words: New Psychoactive Substances (NPS), Synthetic Cathinones, α -PVP, toxicity, NMR, GC-MS

Abreviaturas

¹³ C -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
¹ H-RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
1P-LSD	1-Propionil-dietilamida do ácido lisérgico
3,4-DMMC	3,4-Dimetilmetacatinona
4Cl-PVP	4-Cloro- α -pirrolidinovalerofenona
4-MDMC	4-Metildimetacatinona
4-MeO- α -PVP	4-Metoxi- α -pirrolidinovalerofenona
5-HT	Serotonina
CAS	Chemical Abstracts Service
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dupleto
DA	Dopamina
DAT	Transportadores de Dopamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMA	European Medicine Agency
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
ENFSI	European Network of Forensic Science Institute
FCUL	Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa
FFUP	Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
GC-MS	Gas Chromatography – Mass Spectrum
HMBC	Heteronuclear Multiple bond Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single bond Correlation Spectroscopy
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração inibitória 50
INML-CF	Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LPC-PJ	Laboratório de Polícia Científica da Polícia Judiciária
m	múltiplo
m/z	Mass to charge <i>ratio</i>
MDMA	Metilenodioximetanfetamina
MDPBP	Metilenodioxi-pirrolidinobutirofenona

MDPHP	Metilenodioxipirrolidinohexafenona
MDPV	Metilenodioxipirovalerona
MPPP	4Metil-pirrolidinopentiofenona
NE	Noradrenalina
NIST	National Institute of Standards and Technology
NSP	Novas Substâncias Psicoativas
ppm	Partes por milhão
RAM	Região Autónoma da Madeira
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SERT	Transportadores de Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SWGDRUG	Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs
t	Tripleto
THC	Tetrahydrocannabinol
TH-PVP	3,4-tetrametileno-pirrolidinovalerofenona
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
α -PPP	α -pirrolidinopentiofenona
α -PVP	α -pirrolidinovalerofenona
δ	Desvio Químico em ppm

Agradecimentos

A caminhada foi longa e nos últimos meses o desafio foi maior. Foram várias as pessoas que contribuíram para que cá chegasse. Por isso, pelo carinho enorme que lhes guardo, deixo uma palavra de agradecimento:

À minha orientadora, Doutora Ana Paula Marreilha dos Santos, obrigada por tudo. Obrigada por ter aceite um trabalho que também foi um desafio para si. Obrigada pela constante disponibilidade;

À minha orientadora, Doutora Helena Gaspar, um obrigado não chega. Existem professores bons e outros excelentes. A professora consegue ser muito mais que isso. Será sempre a minha professora de química. Obrigada por me ter aceite, quando não o tinha que fazer. Obrigada por me ter mostrado que com humildade e simplicidade se chega longe. Obrigada pelo carinho e emoção que transmitia no seu trabalho e que muito me contagiou. Obrigada, obrigada, obrigada;

À minha orientadora, Maria João, um obrigado não é de todo suficiente. Obrigada pelas oportunidades, pelo apoio, pela amizade (que levo com o maior carinho), pelas gargalhadas e muitos momentos divertidos mesmo no meio da loucura e por tantas outras coisas que são demais para enumerar. Você sabe o carinho e a admiração que tenho por si;

Ao Doutor Carlos Farinha, Diretor do LPC, obrigada por tudo. Obrigada por se ter disponibilizado para que conhecesse o Laboratório, por me ter recebido de braços abertos e por todas as oportunidades;

Ao diretor da Faculdade de Ciências, Doutor Artur Martinho Simões, por me ter aceite na sua faculdade para a realização do trabalho de campo, obrigada.; à Professora Cristina Moiteiro, obrigada por me ter recebido tão bem e pela constante disponibilidade;

A toda a equipa do Setor de Drogas e Toxicologia do LPC e algumas pessoas de outros setores (Andreia, Nuno, Pedro, Ana Marta, Doutora Sandra, Paulo Miguel) um muito obrigado por me terem feito sentir em casa!! À Doutora Joana, obrigada pelo carinho e por tudo o que me ensinou. Espero um dia poder vir a aprender consigo; à

Andrea um enorme obrigada pelo apoio e ajuda; à Algina obrigada pelo carinho, ajuda e constante disponibilidade; ao Gonçalo obrigada pelo carinho, pela conversa e pelas muitas gargalhadas e boa disposição no meio de trabalho sério, claro;

A toda a equipa da Farmácia Britânica, obrigada! Não tenho a menor dúvida que consegui encontrar a melhor equipa. Obrigada por tudo o que me ensinaram e por todos os bons momentos, que foram uma constante. Obrigada pelo apoio e pela disponibilidade em tudo;

Aos amigos no geral, Cátia, Cláudia e Rita em particular, obrigada. Pelo apoio, pelas gargalhadas e pela ajuda quando mais precisei. Sem vocês, não teria cá chegado;

Por fim aos meus pais, Maurício e Goretti, à minha irmã, Carina, e ao meu cunhado, João, obrigada. Obrigada por todo o apoio nos momentos bons, assim-assim e nos maus. Obrigada por terem sempre acreditado em mim. São, de facto, pessoas de muita fé! Este trabalho também é muito vosso.

Índice Geral

Resumo.....	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Agradecimentos.....	7
Introdução.....	13
Objetivos	14
Materiais e Métodos	15
Parte I	16
1.1 Definição de alguns conceitos dentro da temática das drogas	16
1.1.1 Droga	16
1.1.2 Estupefacientes e Psicotrópicos- Diferenças.	16
1.1.3 Novas Substâncias Psicoativas	17
1.2 Controlo Legal.....	18
1.3 Da Catha Edulis, catinona natural, às catinonas sintéticas.....	20
1.4 Identificação Forense	22
1.5 α -PVP, a droga zombie	23
1.5.1 Farmacocinética.....	25
1.5.2 Farmacodinâmica.....	25
1.5.3 Estudos in vitro.....	26
1.5.4 Estudos in vivo	27
1.5.5 Reações adversas em humanos.....	28
1.5.5.1 Casos reportados	29
1.5.5.2 Relatos na primeira pessoa:	31
Considerações Finais:.....	33
Parte II.....	35
2.1 Inventário de padrões e amostras	35
2.2 Criação da biblioteca de espectros de massa	36
2.3 Identificação de produtos apreendidos no LPC-PJ	37
2.3.1 Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massa, GC-MS.....	37
2.3.1.1 Interpretação do espectro de massa de uma Amostra Problema por GC-MS.....	39
2.3.2 Ressonância Magnética Nuclear, RMN.....	44
2.3.2.1 Confirmação da identificação por RMN da Amostra Problema.....	45
Considerações Finais:.....	47

Bibliografia.....	48
ANEXOS.....	52
A1. Lista de padrões de Catinonas Sintéticas.	52
A2. Tabela com os dados para a criação da biblioteca de espectros de massa.	55
A3. Espectros de ^1H RMN (1), ^{13}C RMN (2), HMBC (3,4), HSQC (5) e COSY (6) em DMSO.	63
A4. Poster apresentado no workshop “NSP Desafios, Estratégias e Resultados”	65

Índice de Figuras

Figura 1: NSP em números. Imagem adaptada “Relatório Europeu sobre Drogas. Tendências e Evoluções. 2017”.	18
Figura 2: Planta <i>Chata Edulis</i> . Imagens gentilmente cedidas pelo LPC, setor de Drogas e Toxicologia.....	20
Figura 3: Estrutura molecular da catinona (1) e estrutura geral, em que R representa as possíveis substituições (2).....	21
Figura 4: Exemplos de catinonas do 1º grupo: (1) Buprepiona; (2) <i>N</i> - etilcatinona; (3) Pentedrona; (4) 3,4-DMMC.	21
Figura 5: Exemplos de catinonas do 2º grupo: (1) Metilona; (2) Pentilona. (3) Estrutura do MDMA, <i>Ecstasy</i>	22
Figura 6: Exemplos de catinonas sintéticas do 3º grupo: (1) α -PVP; (2) 4Cl-PVP; (3) α -PPP; (4) pirovalerona.	22
Figura 7: Exemplos de catinonas do 4º grupo: (1) MDPV; (2) MDPHP; (3) MDPBP.....	22
Figura 8: Estrutura molecular de pirrolidino-catinonas: (1) Pirovalerona; (2) MDPV; (3) α -PVP.	24
Figura 9: Padrões de fragmentação para a estrutura geral da catinona.	38
Figura 10: Proposta de identificação pela biblioteca “Cayman”.....	39
Figura 11: Principais fragmentações da pirovalerona.	40
Figura 12: Fragmentações secundárias da pirovalerona.	40
Figura 13: Proposta de identificação pela biblioteca “15ENFSI”.....	41
Figura 14: Principais fragmentos do 4-MeO- α -PVP.....	41
Figura 15: Proposta de identificação pela biblioteca “SWGDRUG”.....	42
Figura 16: Principais fragmentos do 3,4-Tetramethylene- α -PVP, TH-PVP.....	42
Figura 17: Proposta de identificação pela biblioteca criada <i>in-house</i> “btx-fcul”.....	43
Figura 18: Principais fragmentos do 4Cl-PVP.....	43
Figura 19: Numeração atribuída ao 4Cl-PVP, substância suspeita de ser o composto da Amostra 1.	45
Figura 20: Relações COSY.	46

Índice de Tabelas

Tabela 1: Valores médios da quantidade de α -PVP nas diferentes formas farmacêuticas. ⁽¹⁵⁾	24
Tabela 2: Metabolitos de fase I do α -PVP. Adaptação de Valente et al. 2014.	25
Tabela 3: Resultados de estudos <i>in vitro</i>	26
Tabela 4: Resultados de estudos <i>in vivo</i>	28
Tabela 5: Condições de trabalho do programa de corrida do GC-MS	36
Tabela 6: Sinais ^1H e ^{13}C RMN do 4Cl-PVP em DMSO.	45

Introdução

O Laboratório de Polícia Científica da Polícia Judiciária, LPC-PJ, recebe toda a droga apreendida no nosso país. Aí reside um dos grandes desafios do Setor de Drogas e Toxicologia: a quantidade de droga apreendida, e a realização de uma média de 700 exames por mês; estes exames podem constituir identificações qualitativas e/ou quantitativas. Se a planta de cannabis e seus derivados representam cerca de 70% da casuística, as Novas Substâncias Psicoativas, NSP, que representam apenas 1% da casuística, são um grande desafio atual. A velocidade com que surgem novas substâncias no mercado para substituir uma anterior que passou a ser controlada, representa um estímulo e desafio para todos os laboratórios forenses da Europa e do Mundo, já que os métodos tradicionais de análise acabam por ser insuficientes.

Para manter o rigor no trabalho e resposta do LPC-PJ, foi estabelecido um protocolo entre este Laboratório, a Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL) representada pela Professora Doutora Helena Gaspar, a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP) representada pelo Professor Doutor Félix Carvalho e o INML-CF através do Doutor Francisco Corte Real. Com este protocolo o LPC-PJ pretende um apoio através da cooperação entre as diversas entidades envolvidas.

É dentro desta temática e para dar uma pequena resposta a estes problemas que surgiu o presente trabalho. Este encontra-se dividido em duas partes: A Parte I é um trabalho de revisão de uma das NSP mais divulgada mundialmente e que origina grandes preocupações sob o aspeto toxicológico, o α -PVP, vulgarmente denominado *Flakka*; A Parte II é um trabalho de campo realizado no âmbito do protocolo supracitado. Foi desenvolvido na FCUL, sob orientação da Professora Doutora Helena Gaspar e no LPC-PJ sob orientação da Doutora Maria João Caldeira.

Objetivos

No seguimento das considerações feitas, mas dentro da mesma temática, este trabalho tem objetivos diferentes relativamente a cada uma das partes.

Parte I

Realizar uma revisão de conjunto sobre a toxicidade do α -PVP por forma a analisar os potenciais perigos desta substância para os consumidores, na sequência do seu fácil acesso pela internet e/ou *smartshops*.

Parte II

Nesta parte do trabalho foram propostos vários desafios:

- 1) Realização de um inventário de todos os padrões de substâncias estupefacientes existentes no Setor de Drogas e Toxicologia do LPC-PJ;
- 2) Criação de uma biblioteca *in-house* de espectros de massa de NSP no LPC;
- 3) Comparar e realçar a importância da biblioteca *in-house* vs bibliotecas disponíveis (NIST, ENFSI; SWGDRUG)
- 4) Acompanhamento na identificação, por ^1H -RMN, na FCUL de substâncias recreativas fornecidas pelo LPC resultantes de apreensões em Portugal.

O trabalho desenvolvido na Parte I e Parte II pretende:

Participar na divulgação do conhecimento dos efeitos tóxicos originados pelo consumo do α -PVP e contribuir para a análise e identificação de drogas de abuso apreendidas e fornecidas pelo LPC-PJ. O objetivo final é prevenir o consumo de drogas recreativas e evitar efeitos tóxicos a nível da saúde dos consumidores.

Materiais e Métodos

No que diz respeito à Parte I do trabalho, por ser uma revisão de conjunto, foi feita uma pesquisa de artigos sobre a toxicidade das catinonas no geral e do α -PVP, em particular.

A pesquisa foi desde o início muito orientada uma vez já saber quais os *sites* a que me dirigir.

Os primeiros *sites* foram os do EMCDDA e da OMS por ter conhecimento que o α -PVP tinha tido especial atenção devido aos efeitos causados incluindo casos de extrema gravidade em Portugal, na Europa e no mundo inteiro (sobretudo EUA e Austrália).

As pesquisas começaram por ser feitas utilizando como palavras-chave: “ α -PVP”, “flakka”, “synthetic cathinones”, “bath salts” e “toxicity”.

Relativamente aos artigos selecionados, foram utilizados artigos situados fundamentalmente entre os anos de 2013 e 2015, pois foram os anos de grande consumo de α -PVP.

No que concerne a Parte II deste trabalho foram reunidos os padrões de NSP disponíveis no LPC-PJ, para a realização de um inventário.

Foi implementada uma biblioteca de espectros de massa “btx-fcul”, com os padrões de catinonas sintéticas que se encontravam no inventário acima referido.

Após ter-nos sido disponibilizada uma amostra problema, Amostra P, de NSP, foi efetuada a sua identificação utilizando um cromatógrafo de massa Agilent 7890B GC System acoplado a um espectrómetro de massa Agilent 5977B MSD, através de um programa com as características próprias para a análise deste tipo de substâncias.

Na parte final, foi feita a identificação por RMN da referida amostra utilizando um espectrómetro Bruker 400 MHz.

Parte I

É importante, primeiro, mencionar alguns conceitos que serão referidos ao longo de toda a monografia e que, pelo seu significado em inglês ser diferente do significado em português, convém estarem clarificados.

1.1 Definição de alguns conceitos dentro da temática das drogas

1.1.1 Droga

Em português, droga é a substância utilizada como matéria-prima para formulação de um fármaco, por exemplo. Também pode corresponder a substâncias ilícitas desde que estejam enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria (em Portugal no Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro).

Em inglês, droga é um termo mais amplo. Inclui, para além do supracitado, as substâncias com potencial de prevenir ou curar uma doença bem como de atingir um estado de bem-estar físico e mental, o que em português, é um fármaco. ⁽¹⁾

1.1.2 Estupefacientes e Psicotrópicos- Diferenças.

Estupefaciente é uma substância que se encontra inserida, em contexto internacional, nas tabelas da Convenção de 1961 das Nações Unidas ou, em Portugal, nas tabelas I-A, I-B, I-C e III do Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro. Farmacologicamente inclui as substâncias, naturais ou sintéticas, que provocam entorpecimento, coma ou insensibilidade à dor. Normalmente referem-se a derivados do ópio. ⁽¹⁾

Um psicotrópico é uma substância que se encontra inserida, em contexto internacional, nas tabelas da Convenção de 1971 das Nações Unidas ou, em Portugal, nas tabelas II-A, II-B, II-C e IV do Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro. Farmacologicamente inclui as substâncias, naturais ou sintéticas, que afetam a mente, isto é, substâncias psicoativas. ⁽¹⁾

Na prática estes dois termos, estupefaciente e psicotrópico, são muitas vezes confundidos e utilizados de forma não adequada. Assim, ao longo desta monografia, os termos

estupefaciente e psicotrópico serão utilizados de acordo com o que vem referido nas convenções de 1961 e 1971 das Nações Unidas.

1.1.3 Novas Substâncias Psicoativas

Novas Substâncias Psicoativas, NSP, são “substâncias não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias previstas naquela legislação, com perigo para a vida ou para a saúde e integridade física, devido aos efeitos no sistema nervoso central, podendo induzir alterações significativas a nível da função motora, bem como das funções mentais, designadamente do raciocínio, juízo crítico e comportamento, muitas vezes com estados de delírio, alucinações ou extrema euforia, podendo causar dependência e, em certos casos, danos duradouros ou mesmo permanentes sobre a saúde dos consumidores.”⁽²⁾

O termo NSP não significa necessariamente uma substância sintetizada recentemente. Aliás muitas delas foram sintetizadas na primeira metade do século XX e só agora atingem o mercado na sua forma inicial ou com algumas alterações químicas que lhes confira os efeitos desejáveis. As NSP foram divididas em diversos grupos: opiáceos (derivados do fentanil), benzodiazepinas, arilciclohexilaminas, canabinóides, catinonas, feniletilaminas, e outras substâncias que incluem os compostos que não se enquadrem em nenhuma das categorias anteriores.⁽³⁾

Durante o ano de 2016 foram reportadas novas drogas ao ritmo de uma por semana ao Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência, EMCDDA, o que representa um número inferior ao atingido em anos anteriores. No final desse mesmo ano, o EMCDDA monitorizava mais de 620 NSP que surgiram nos mercados Europeus desde o ano de 2005. Na maioria dos casos, estas substâncias são fabricadas em quantidades a granel por empresas químicas e farmacêuticas na China. Outras têm origem em medicamentos que, ou são desviados da cadeia normal de abastecimento ou são contrafeitos. Há ainda outra fonte de produção, os laboratórios ilícitos, que parecem vir a crescer nos últimos anos.⁽³⁾

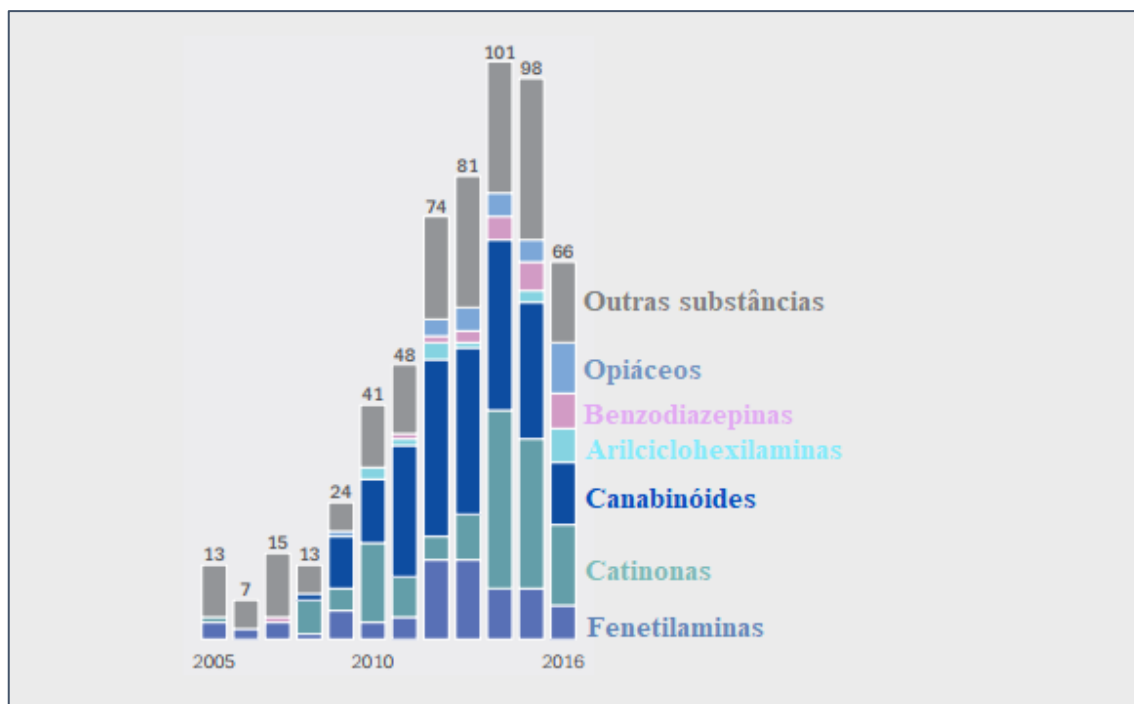


Figura 1: NSP em números. Imagem adaptada “Relatório Europeu sobre Drogas. Tendências e Evoluções. 2017”.

Cerca de 70% destas substâncias foram criadas nos últimos cinco anos. No ano de 2016 foram detetadas pela primeira vez 66 substâncias. Uma redução relativamente aos anos de 2015 e 2014, com especial destaque para a redução do aparecimento de novas catinonas sintéticas. Estas reduções poderão estar relacionadas com medidas tomadas internacional e nacionalmente, discutidas mais à frente. ⁽³⁾

O objetivo de trabalho desta monografia tem como tema central as catinonas sintéticas, uma vez que estas representam o segundo maior grupo de novas drogas monitorizadas. Foram detetadas 118 no total, incluindo 14 detetadas pela primeira vez em 2016, tendo havido uma redução face às 26 detetadas em 2015. ⁽³⁾

1.2 Controlo Legal

Existem três convenções das Nações Unidas onde estão tabeladas as substâncias sujeitas a controlo internacional. São elas a Convenção de 1961 para substâncias estupefacientes, a Convenção de 1971 para substâncias psicotrópicas e a Convenção de 1988 para as matérias-primas utilizadas para síntese das substâncias que constam nas convenções referidas. ^(4,5,6)

Na Europa, o controlo é feito com base no Conselho de Decisão 2005/387/JHA (7) com o objetivo de criar um procedimento geral para todos os estados membros da União

Europeia, UE, para que haja uma avaliação e rápida comunicação dos riscos associados às NSP. Este processo é feito através de 3 etapas de acordo com os seguintes documentos: ⁽⁸⁾

- a) “Information Exchange/ Early warning”
- b) Risk Assessment
- c) Decision Making

De acordo com o documento “Information Exchange/ Early warning” os estados membros garantem a troca de informação sobre o fabrico, venda ilícita e consumo das substâncias que eventualmente surjam. Esta informação é reportada ao EMCDDA e Europol bem como à Agência Europeia do Medicamento, EMA, para posterior decisão sobre a eventual realização de uma avaliação de risco, “Risk Assessment”. ⁽⁸⁾

“Risk Assessment” no contexto de exposição a drogas de abuso, é a avaliação de risco feita pelo comité científico do EMCDDA, por ordem do Conselho da UE, dos possíveis riscos para a saúde e sociedade da substância em avaliação. ⁽⁸⁾

“Decision Making” como indica o nome deste documento, é a decisão tomada pelo Conselho da UE, com base na avaliação de risco, relativamente à nova substância e se esta deve ser ou não sujeita a medidas de controlo. ⁽⁸⁾

Em Portugal, o controlo das referidas substâncias é feito através do Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro, estando todas as substâncias listadas ao longo das seis tabelas do Decreto-Lei. É neste Decreto-Lei que é feita a transposição das Convenções de 1961, 1971 e 1988, das Nações Unidas. ⁽⁹⁾

Posteriormente ao referido Decreto-Lei, foi criado em 2013 e sem alteração da lei anterior, o Decreto-Lei 54/2013 de 17 de abril e respetiva Portaria 154/ 2013 de 17 de abril com as listas de Novas Substâncias Psicoativas, onde é expressamente proibida a “(...) produção, importação, exportação, publicidade, distribuição, venda, detenção, ou disponibilização de novas substâncias psicoativas.”. ⁽¹⁰⁾

Previamente a este último, havia surgido um Decreto-Lei Regional criado pela Região Autónoma da Madeira, RAM, a 26 de março de 2012, DLR 28/2012 onde já constavam as substâncias listadas na Portaria 154/2013 de 17 de Abril. ⁽¹¹⁾

A RAM viu-se obrigada, face aos sucessivos casos reportados por consumo das chamadas *legal highs*, à criação de um “regime de ilícito de mera ordenação social para assegurar a proteção dos cidadãos e para redução da oferta das denominadas drogas legais”.

Desta forma conseguiu o fecho de grande parte das *smartshops* presentes na Ilha e, como tal, combater uma das principais fontes de obtenção destas substâncias por parte dos consumidores. (12)

A grande maioria das catinonas sintéticas (33) sujeitas a controlo estão listadas na Portaria 154/ 2013 de 17 de abril.(2) No entanto, é importante referir os casos particulares do Metilenodioxipirovalerona (MDPV), Mefedrona, Metcatinona, Metilona (presentes na tabela II-A do DL 15/93) Amfepramona (listada na tabela IV do DL 15/93) que, mesmo sendo novas substâncias psicoativas, perante a lei, são agora drogas excetuando a Amfepramona que por ser utilizada como fármaco, é considerada uma substância controlada. (9)

1.3 Da *Catha Edulis*, catinona natural, às catinonas sintéticas

Catha Edulis, comumente conhecida como khat, foi descrita pela primeira vez numa expedição ao Egito e Iémen pelo botânico Peter Forskal. De uso tradicional em alguns países Africanos e da Península Arábica, desde há séculos que a khat é consumida sob a forma de folhas frescas que, quando mastigadas, têm um efeito estimulante. (13)



Figura 2: Planta *Chata Edulis*. Imagens gentilmente cedidas pelo LPC, setor de Drogas e Toxicologia.

As folhas frescas de khat contêm cerca de 40 compostos: alcaloides, taninos, flavonoides, terpenos, esteróis, glicosidos, aminoácidos, vitaminas e minerais. Em 1887, Fluckiger e Gerock detetaram um composto psicoativo ao qual chamaram *katin*, que em 1930 foi identificado como (+)-norpseudoefedrina. Durante décadas, (+)-norpseudoefedrina, conhecida como catina, foi tida como sendo o principal componente do khat, apesar das evidências farmacológicas de que apenas a catina não poderia ser responsável pelos efeitos estimulantes verificados. Em 1975, um β k-análogo e precursor, a (-)- α -aminopropiofenona, catinona, foi isolada no laboratório das Nações Unidas, “United Nations’ Narcotics

Laboratory”, sendo esta última o principal composto ativo da khat. Por cada 100g de folhas frescas, a catinona está presente entre 78 a 343 mg. ⁽¹³⁾

Os primeiros estudos mostraram que a catinona é 7 a 10 vezes mais potente que a catina. No entanto, degrada-se rapidamente o que justifica a necessidade de mastigar folhas frescas. ⁽¹³⁾

Além da catina, a catinona degrada-se em (-)-norefedrina. ⁽¹³⁾

As catinonas sintéticas são derivadas de fenilalquilaminas, semelhantes às anfetaminas, residindo a diferença o grupo cetona introduzido na posição β da cadeia alquilamino. ⁽¹³⁾

Os derivados de catinona têm a estrutura base da catinona natural na qual existem diferentes substituintes em diferentes localizações (figura 3):



Figura 3: Estrutura molecular da catinona (1) e estrutura geral, em que R representa as possíveis substituições (2).

Quimicamente, os grupos das catinonas sintéticas podem ser divididos em quatro famílias. As primeiras catinonas sintéticas conhecidas eram as catinonas *N*-alquiladas em R_1 ou R_2 e algumas substituídas no anel, em R_3 (figura 4). Este grupo inclui catinonas que foram sintetizadas inicialmente como fármacos: a dietilpropiona ou a dimetilpropiona para o tratamento da anorexia; a buprepiona (3) como antidepressivo, atualmente muito usada para o tratamento da dependência tabágica; e outras sintéticas introduzidas propositadamente no mercado de recreacional: *N*-etilcatinona (5), fletedrona, metedrona, mefedrona, bufedrona, pentedrona (5) ou 3,4-DMMC (3,4-Dimetilmetacatinona) (6), entre outras. ⁽¹³⁾

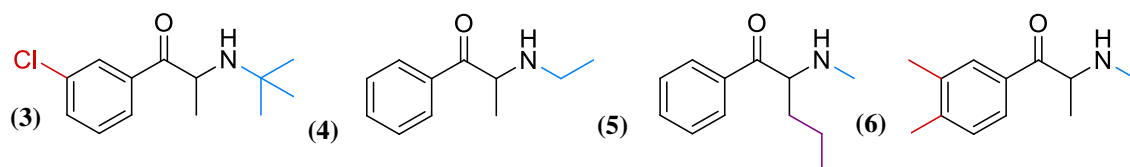


Figura 4: Exemplos de catinonas do 1º grupo: (3) Buprepiona; (4) *N*-etilcatinona; (5) Pentedrona; (6) 3,4-DMMC.

O segundo grupo (figura 5), em vez da alquilação ou halogenação em R_3 , possui um grupo 3,4-metilenodioxido junto ao anel benzeno: metilona (7) e etilona juntamente com uma possível alquilação em R_1 e R_4 , butilona e pentilona (8), respetivamente. Esta família de

catinonas são estruturalmente semelhantes ao MDMA (metilenodioximetanfetamina), vulgarmente conhecido como *ecstasy* (9).⁽¹³⁾

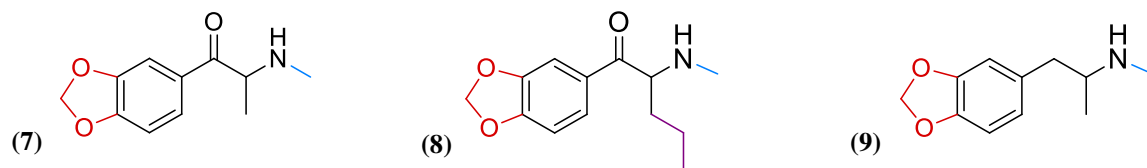


Figura 5: Exemplos de catinonas do 2º grupo: (7) Metilona; (8) Pentilona. (9) Estrutura do MDMA, *Ecstasy*

O terceiro grupo (figura 6) é constituído pela família das pirrolidinofenonas, caracterizadas pela substituição da amina primária pela pirrolidina. Neste grupo estão incluídos α -PVP (10), 4Cl-PVP (4-cloro-pirrolidinovalerofenona) (11), α -PPP (α -pirrolidinopentiofenona) (12), MPPP (4-metil- α -pirrolidinopentiofenona), pirovalerona (13), entre outras.⁽¹³⁾

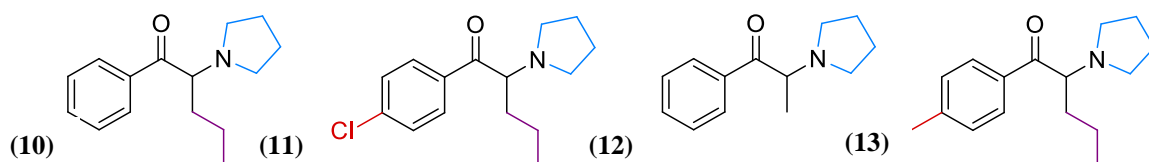


Figura 6: Exemplos de catinonas sintéticas do 3º grupo: (10) α -PVP; (11) 4Cl-PVP; (12) α -PPP; (13) pirovalerona.

Por fim, o quarto grupo de catinonas (figura 7) incluem as catinonas com um anel 3,4-dimetilenodioxilo e um grupo pirrolidilo: MDPV (3,4-metilenodioxipirovalerona) (14), MDPHP (3,4-metilenodioxo- α -pirrolidinohexa-fenona) (15), MDPBP (3,4-metilenodioxo- α -pirrolidinobuti-rofenona) (16).⁽¹³⁾

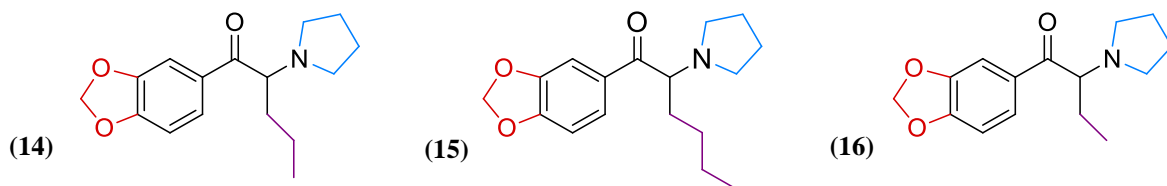


Figura 7: Exemplos de catinonas do 4º grupo: (14) MDPV; (15) MDPHP; (16) MDPBP.

1.4 Identificação Forense

Uma das principais características destas novas substâncias psicoativas são as pequenas variações do ponto de vista químico: introdução/ remoção de grupos alquilo; prolongamento/ encurtamento da cadeia α ; *N*-substituições (sejam alquílicas ou anéis) ou variações no anel

fenólico (com substituições, por exemplo) que as tornam substâncias diferentes. Assim, é possível, a partir de uma substância abrangida, obter uma substância não abrangida.

É importante uma correta identificação das substâncias para sabermos inequivocamente qual a substância apreendida, e assim poder fazer uma correta aplicação da lei. Uma correta identificação permite também, com a junção de outros dados reportados fazer, quando pertinente, estudos de toxicidade.

Com um pico de casos reportados entre 2014 e 2015, o α -PVP foi o foco de vários organismos: do EMCDDA com a publicação de uma brochura de avaliação de risco do α -PVP ⁽¹⁴⁾ publicado em Novembro de 2015, da OMS com a publicação de um “Critical Review Report” ⁽¹⁵⁾ em Novembro de 2015.

Todo o mediatismo desta catinona sintética deveu-se, não apenas ao número de apreensões reportadas ao EMCDDA e quantidades envolvidas, como também às graves intoxicações devido ao seu consumo ^(14,15,16); este consumo revelou-se um problema transversal a todo o mundo, havendo inclusivamente alguns casos de mortes reportadas ⁽¹⁶⁾. Portugal, não foi exceção e com particular incidência na Ilha da Madeira, onde foram conhecidos casos de intoxicações graves, com necessidade de internamento. ⁽¹²⁾

Pelas razões supracitadas, achou-se pertinente a realização de uma revisão de conjunto na Parte I desta monografia sobre estas catinonas.

1.5 α -PVP, a droga *zombie*

O α -PVP, 1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)pentan-1-ona, é uma catinona que foi sintetizada pela primeira vez pelos laboratórios Boehringer Ingelheim, nos anos 60, como estimulante do SNC e vasopressor, mas que nunca chegou a ser comercializado como medicamento. ⁽¹⁷⁾

Após síntese, não tendo sido introduzida no mercado pela falta de utilidade terapêutica, o α -PVP surgiu no mercado paralelo europeu, pela primeira vez, em Abril de 2011 em França. ⁽¹⁴⁾ À semelhança de outras catinonas sintéticas, o α -PVP apareceu no mercado para substituir catinonas que passaram a ser sujeitas a controlo. ⁽¹⁶⁾ Neste caso, é a substituição do MDPV, catinona de primeira geração, derivada da pirovalerona e com forte adesão por parte dos consumidores.

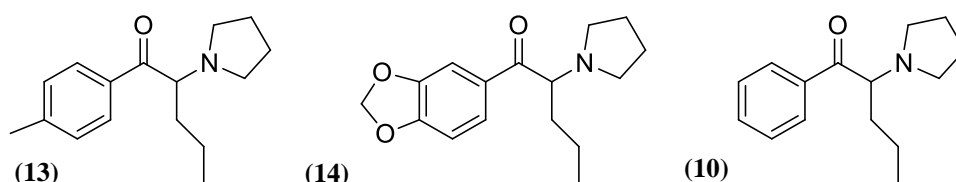


Figura 8: Estrutura molecular de pirrolidino-catinonas: (13) Pirovalerona; (14) MDPV; (10) α -PVP.

É conhecida internacionalmente sob os nomes de rua “flakka”, termo coloquial Espanhol para mulher bonita e atraente, e “gravel”.⁽¹⁷⁾ Em Portugal são-lhe, ainda, atribuídos outros nomes: “Sextacy”, “Bloom”, “Quick Silver”, “Formula 3”, “Ivory” e “Vanila Sky”.⁽¹⁵⁾ É obtido via internet, sendo grande parte da síntese proveniente de laboratórios clandestinos na China.^(14,16)

Está associado a vários casos de intoxicações e comportamentos bizarros. Foram reportados mais de uma centena de mortes em todo o mundo, o que chamou a atenção das autoridades internacionais e nacionais.⁽¹⁵⁾

Em Portugal teve uma grande expressão, com um pico dos casos reportados no ano de 2015, com particular incidência na Madeira, tendo aí surgido os casos mais graves.⁽¹²⁾

Normalmente é encontrado sob a forma de pó ou cristais, ou de formas farmacêuticas, comprimidos ou cápsulas. As vias de administração vão desde as mais comuns, oral, inalatória e injeção intravenosa/ intramuscular à retal. A dosagem varia de acordo com a via escolhida (tabela 1):⁽¹⁵⁾

Tabela 1: Valores médios da quantidade de α -PVP nas diferentes formas farmacêuticas.⁽¹⁵⁾

Formulação	Dosagem (por unidade)
Comprimidos	20-30 mg
Supositórios	10-60 mg
Ampolas	10 mg
Gotas	15 mg

O consumo de “flakka” é feito muitas vezes em associação com outras drogas sejam outras catinonas, drogas ditas tradicionais (canábis, cocaína) ou medicamentos (benzodiazepinas, morfina, antipsicóticos): pentedrona, nordiazepam, oxazepam, tetrahydrocannabinol, etanol, buprenorfina, morfina, oxicodona, codeína, sertralina, quetiapina, citalopram, venlafaxina, lidocaína.⁽¹⁵⁾

1.5.1 Farmacocinética

O metabolismo do α -PVP é pouco conhecido. Dos poucos ensaios realizados, tudo indica que a metabolização do α -PVP é feita a nível hepático pelo citocromo P450. Não havendo um consenso em relação ao número de metabolitos identificados, sabe-se que o α -PVP degrada-se em metabolitos através das reações de Fase I e II.⁽¹⁷⁾

Tabela 2: Metabolitos de fase I do α -PVP. Adaptação de Valente et al. 2014.

Processo de degradação	Estrutura molecular:
1) Hidroxilação da cadeia lateral, seguida de desidrogenação da respetiva cetona;	
2) Hidroxilação da posição 2'' do anel de pirrolidina, seguida de desidrogenação da respetiva lactama;	
3) Degradação do anel de pirrolidina na respetiva amina primária;	
4) Hidroxilação do anel fenil, com predomínio na posição 4'	
5) Abertura do anel de pirrolidina no respetivo ácido carboxílico.	

Os metabolitos de Fase II resultam da conjugação de metabolitos de Fase I que contenham grupos hidroxilo vindo a sofrer glucoronização ou sulfonação.⁽¹⁷⁾

1.5.2 Farmacodinâmica

Não está ainda bem estudado o mecanismo de ação do α -PVP.⁽¹⁷⁾ A teoria mais aceite, com base nos ensaios disponíveis até agora, é que o α -PVP tem um mecanismo semelhante ao do MDPV, que atua como inibidor da recaptção da norepinefrina (NE) e dopamina (DA).^(18,19)

Os efeitos desejados pelos consumidores são euforia, agitação, estado de alerta aumentado, excitação sexual, aumento da concentração e acima de tudo, o que chamam de sensação de confiança/ otimismo. Os efeitos começam 30-45 minutos após administração e toda a “experiência” pode durar entre 6 a 8 horas.⁽¹⁵⁾

Como efeitos indesejáveis são reportados comportamentos psicóticos, paranoia e delírios; estes efeitos são normalmente acompanhados de taquicardia, hipertermia, rabdomiólise e falha renal e por vezes alucinações. Muitos dos sinais de intoxicação por α -PVP

estão relacionados com o sistema cardiovascular: hipertensão arterial, palpitações, dispneia, vasoconstrição, arritmias, enfarte do miocárdio ou miocardite. Em casos mais graves pode haver perda de consciência, dificuldade em respirar e, em casos extremos, morte por tentativa de suicídio ou homicídio.⁽¹⁵⁾

1.5.3 Estudos *in vitro*

Marusich et al (2014) e Rickli et al (2015) realizaram estudos para avaliar a capacidade do α -PVP de inibir a recaptação de DA, NE e 5-HT (serotonina). O *ratio* transportadores de dopamina/ transportadores serotonina (DAT/SERT) é importante para avaliar o carácter psicoactivo das substâncias em análise.⁽¹⁸⁾ Um *ratio* maior, ou seja, com maior potência DAT é indicativo de uma substância com maior potencial abusivo. Já um maior valor de SERT, traduzido por um *ratio* menor é indicativo de um comportamento semelhante ao MDMA (MDMA-like).^(18,19)

Na tabela 3 foram introduzidas duas substâncias abusivas, cocaína e anfetamina, muito conhecidas do público em geral, com o objetivo de ajudar a contextualizar os valores obtidos nos ensaios do α -PVP e entender melhor a dimensão da potência desta catinona.

Tabela 3: Resultados dos estudos *in vitro*.

Composto	Recaptação DA (IC50/nM)	Recaptação NE (IC50/nM)	Recaptação 5-HT (IC50/nM)	<i>Ratio</i> DAT/SERT
* α -PVP ⁽¹⁸⁾	12.8	14.2	> 10 000	> 781
** α -PVP ⁽¹⁹⁾	40	20	> 100 000	
*MDPV ⁽¹⁸⁾	4.1	25.9	3305	806
*Cocaína ⁽¹⁸⁾	211	292	313	1.5
*Anfetamina ⁽¹⁸⁾	93	67	3418	37
<p>*Foram utilizados sinaptossomas do corpo estriado de cérebro de rato para os ensaios DAT e do corpo estriado e cerebelo para os ensaios NET e SERT. De acordo com o estudo de Marusich et al (2014) foram utilizados 5nM [³H]dopamina, 10nM [³H] norepinefrina e 5nM [³H] serotonina marcados radioactivamente para avaliação da inibição do transporte de DA, NE e 5-HT, respetivamente. A avaliação da capacidade inibitória foi feita por quantificação da radioatividade com um detetor de cintilação.</p> <p>**Foram utilizadas células HEK 293 Rickli et al (2015), que comprovadamente, expressam os transportadores de DA, NE e 5-HT. As células foram incubadas com várias concentrações de α-PVP, durante 10 minutos e depois foram adicionados 5nM de [³H]DA, [³H]NE e [³H]5-HT. A capacidade de inibição foi avaliada através da quantificação da radioatividade por um detetor de cintilação.</p>				

Qualquer fármaco ou droga que interaja com os transportadores de monoaminas pode ser um bloqueador, por inibição da sua absorção, ou um substrato, por libertação dos transmissores.⁽¹⁸⁾ Sabe-se que o MDPV e outras pirrolidinocatinonas, como é o caso do α -PVP, atuam como bloqueadores dos transportadores das monoaminas (DA, NE e 5-HT).^(18,19)

Pela análise dos resultados, verifica-se que o α -PVP é um potente bloqueador da absorção de DA e NE, com pouca expressão nos transportadores de 5-HT revelando-se mais potente que a cocaína e a anfetamina como bloqueador dos transportadores de dopamina e noradrenalina.⁽¹⁸⁾ Tendo em conta os valores do *ratio* DAT/SERT, o α -PVP com valores elevados significa que possui um grande potencial abusivo, ou seja, maior a probabilidade de provocar dependência.⁽¹⁸⁾

1.5.4 Estudos *in vivo*

Os estudos *in vivo* foram realizados com o objetivo de avaliar e/ou confirmar os resultados observados nos estudos *in vitro*: o bloqueio dos transportadores de DA e NE e inibição da sua recaptção, com consequente aumento da DA e NE extracelular, traduzindo-se num efeito estimulante da atividade locomotora.^(18,20)

Foram avaliadas eventuais alterações na atividade locomotora e realizados testes FOB (Functional Observational Battery), em ratos, estes últimos com o objetivo de avaliar efeitos adversos/secundários do α -PVP e perceber o seu perfil de segurança.^(18,21)

Em ambos os ensaios foi administrado SCH23390 (vulgarmente chamado halobenzapina), um antagonista dos recetores da dopamina D₁,⁽²²⁾ e sem grande expressão nos recetores D₂. Segundo Derlet et al (1990), a halobenzapina é um potente antagonista em casos de overdose com anfetamina ou cocaína.

Nos estudos realizados por Kaizaki et al (2014) foi também analisada a administração de outro antagonista dos recetores de dopamina, no caso, D₂: a sulpirida, fármaco comercializado em Portugal, e utilizado como inibidor psicomotor.⁽²³⁾

Apresentamos em seguida, na tabela 4, dois exemplos de estudos *in vivo* em que foram administradas doses de α -PVP em animais:

Tabela 4: Resultados estudos *in vivo*.

<p>Estudo 1: <u>Espécie:</u> Ratos macho Balb/c <u>Alterações na atividade locomotora:</u> ⁽²⁰⁾ Administração oral de α-PVP (25mg/kg) e metanfetamina (5mg/kg) como controlo positivo. Os efeitos verificaram-se mais depressa e com maior expressão com o α-PVP (em 10 minutos). Ambas as substâncias provocaram um aumento na atividade locomotora, baseada na distância percorrida. <u>Administração de SCH-23390 e sulpirida:</u> ⁽²⁰⁾ Pré-tratamento com halobenzapina e sulpirida, antagonista dos recetores D1 e D2, respetivamente: houve uma diminuição de 43% (halobenzapina) e 54% (sulpirida) nos efeitos provocados pelo α-PVP (administrado 30 minutos depois do pré-tratamento)</p>
<p>Estudo 2: <u>Espécie:</u> Ratos macho Sprague-Dawley <u>Alterações na atividade locomotora:</u> ⁽¹⁸⁾ Após administração de 1mg/kg de α-PVP observou-se no espaço de 20 a 50 minutos um aumento da atividade locomotora. Administração de 3.0-10.0 mg/kg de α-PVP houve um aumento do efeito da atividade locomotora, relativamente à injeção de 1mg/kg. <u>Administração de SCH-23390:</u> ⁽¹⁸⁾ Pré-tratamento com halobenzapina levou a uma redução significativa da hiperatividade provocada pelo α-PVP. <u>FOB:</u> ⁽¹⁸⁾ Verificaram-se comportamentos típicos de substâncias com propriedades estimulantes: aumento da exploração (aumento do farejar), movimentos circulares, postura relaxada, hiperatividade, movimentos típicos com a cabeça. Sem aparente ataxia ou comportamentos bizarros.</p>
<p>Estudo1: Para os testes de atividade locomotora realizados em ratos macho Balb/c foram utilizados “activity chambers”. A halopenzapina foi administrada por injeção intraperitoneal, já a sulpirida foi administrada intramuscularmente. Estudo 2: Nesta experiência em que se utilizaram ratos adultos masculinos Sprague-Dawley, foram monitorizados os movimentos horizontais em Plexiglass transparente em campo aberto (47x25.5x22cm).</p>

1.5.5 Reações adversas em humanos

A maior parte dos casos reportados em humanos são confirmados pelo relato feito pelo consumidor, quando possível, sendo complementados por análise de metabolitos na urina ou no plasma sanguíneo.

Foram reportados casos de consumo exclusivo de α -PVP, de combinações com outras catinonas sintéticas e/ou medicamentos.

1.5.5.1 Casos reportados

Caso 1: ⁽²⁴⁾

Eiden et al (2013), reportou um caso de um homem de 32 anos que morreu após inalação. Na análise *post-mortem* verificou-se edema pulmonar, doença arterosclerótica e fígado gordo com consequente fibrose.

Nas análises ao plasma a concentração de α -PVP era 1500ng/mL, a de álcool 3,65 g/L e a de THC 3,3 ng/mL.

Caso 2: ⁽²⁵⁾

Num artigo de Namera et al (2013), é revelado o caso de uma mulher de 35 anos encontrada inconsciente e declarada morta no hospital; esta apresentava marcas visíveis de agulhas no braço esquerdo e hemorragia subcutânea.

Após análise sanguínea, inferiu-se tratar-se de uma intoxicação por combinação de drogas, neste caso catinonas sintéticas. A concentração de MDPV era de 1,200 ng/mL, a de α -PBP 200 ng/ mL e a de α -PVP 1,2ng/10mm, detetado em análise capilar.

Caso 3: ⁽²⁶⁾

Richards-Waugh et al (2013), apresentou o caso de um homem de 51 anos encontrado morto na casa de banho com vestígios de pó nas narinas.

Nos resultados da análise sanguínea tínhamos uma concentração de α -PVP de 0,1 mg/L e de THC e THC-COOH de 2,6 e 25 ng/mL, respetivamente.

Caso 4: ⁽²⁶⁾

Ainda por Richards-Waugh et al (2013) foi apresentado o caso de um homem de 31 anos com comportamento bizarro seguido de morte. Havia ainda relatos de história de abuso de drogas sintéticas bem como de medicamentos sujeitos a receita médica.

As análises sanguíneas revelaram a presença de α -PVP numa concentração de 0,52 mg/L, sertralina de 0,16 mg/L, oxicodona de 0,02 mg/L e 7-aminoclonazepam em concentração inferior a 0,01 mg/L.

Caso 5: ⁽²⁶⁾

Igualmente referido por Richards-Waugh et al (2013), é relatado o caso de outro homem de 25 anos morto após confronto com a polícia; mostrava-se agressivo, com paranoia associada e ameaças suicidas.

Após análise sanguínea foi detetado α -PVP numa concentração de 0,29 mg/L e pentedrona a 0,48mg/L.

Caso 6: ⁽²⁴⁾

Caso apresentado por Eiden et al (2013): Um homem de 27 anos foi admitido no serviço de urgência após inalação de presumível substância estupefaciente. Com uma frequência cardíaca de 128 batimentos/minuto, pressão arterial a 160/90 mmHg, frequência respiratória de 30 ciclos/minuto, saturação de oxigénio a 97%, temperatura a 37,1°C e midríase bilateral.

Após análise laboratorial foi observada rabdomiólise sem falha renal: creatina quinase 1841 IU/L, mioglobina a 275 μ g/L, proteína C-reativa 33,5 mg/L e o ácido láctico normal. Os parâmetros hepáticos e pancreáticos estavam normais. A concentração de α -PVP no sangue era de 235 ng/mL e na urina superior a 5 μ g/L. Um teste rápido à urina deu positivo para Cannabis.

O indivíduo confirmou o consumo de uma substância denominada como “NRG-3”, adquirida na internet, por inalação combinada com álcool e cannabis. Confirmou que 12h após a última inalação de NRG-3 experienciou alucinações, forte ansiedade, agitação e desorientação.

Para tratamento dos sintomas foi administrado diazepam 20mg e olanzapina 20mg, ambos por via intravenosa.

Caso 7: ⁽²⁷⁾

Knoy et al (2014) relatou o caso de um homem de 34 anos com condução perigosa, que se apresentava confuso e com pouco sentido de orientação, com contrações musculares involuntárias, pupilas dilatadas e pressão arterial a 150/82 mmHg.

A análise sanguínea revelou uma concentração de α -PVP de 63 ng/mL e de metilona de 6,1 ng/mL.

Caso 8: ⁽²⁸⁾

Levine et al (2013) apresentou o caso de um homem de 18 anos com historial de abuso de drogas e depressão encontrado a correr na rua completamente despido e em evidente estado de agitação. Ao ser admitido no serviço de urgência encontrava-se hipoglicémico e foi-lhe administrado lorazepam via intramuscular para controlo da agitação. Os primeiros testes indicaram uma frequência cardíaca de 160 batimentos/minutos e hipertermia com uma temperatura retal de 42.1°C.

Após apneia, o indivíduo foi entubado, tendo-se seguido a administração de uma série de medicamentos numa tentativa de recuperação, bem-sucedida.

Uma análise à urina revelou α -PVP, cafeína, nicotina, citalopram, paracetamol, ibuprofeno, hidrocodona, naproxeno, propofol e trimetoprim.

1.5.5.2 Relatos na primeira pessoa:

Por consulta de um site de troca de experiências entre consumidores de substâncias ilícitas, é possível obter uma perspetiva real com base nos relatos dos próprios consumidores. Recorrendo ao site www.erowid.org, consultado no dia 14 de setembro de 2017, encontram-se os seguintes relatos: ⁽²⁹⁾

- 1) Homem com 27 anos adquiriu α -PVP proveniente da Polónia sob a forma de um pó amarelado. Inalou 2mg de pó e passados 10 minutos o ritmo cardíaco aumentou e sentia-se com mais energia. Ao fim de 20 minutos sentia alguma euforia mas nada que equilibrasse o balanço taquicardia-ansiedade/euforia. 30 minutos depois da primeira inalação voltou a inalar 5 mg e sentiu mais euforia bem como excitação sexual, mas, por outro lado, também a taquicardia e ansiedade se tornaram insuportáveis. Em resumo, e de acordo com o próprio, não gostou da experiência e não voltaria a repetir.
- 2) Homem de 27 anos administrou via intravenosa 5 mg de α -PVP combinado com ingestão de álcool. A sensação inicial foi agradável, apesar do que refere como “desconforto no peito” e “entorpecimento”. Ao fim de quase 3 horas, tomou 1g de Vitamina C e 300 µg de 1-propionil-ácido lisérgico (1P-LSD).

Nesta altura começou a sentir um agravamento dos efeitos: aumento da temperatura corporal e grande aumento dos batimentos cardíacos e desconforto no peito que,

segundo o próprio, o fez pensar “estar a ter um ataque cardíaco”. Algumas alucinações também descritas bem como suscetibilidade à luz e som. Balanço feito pelo próprio: gostou da experiência, e voltará a repetir com algumas alterações no método de administração, nomeadamente sem adição de álcool, em doses menores e com uma administração mais lenta.

- 3) Homem com 22 anos descreve o α -PVP como “O diabo em forma de cristal”. O consumo de α -PVP surgiu como uma alternativa ao metilfenidato que já consumia. Nos primeiros dois dias inalava 15-25 mg de manhã e adorava. Descreve sensação de ser capaz de fazer tudo e que era muito melhor que o metilfenidato. Uma hora depois, sentia-se triste e ansioso. Diz que o α -PVP alterou a sua capacidade de juízo e que é extremamente viciante. Não era capaz de dormir e quando dormia tinha pesadelos. Atribui ao α -PVP o facto de ter perdido amigos e alguns projetos importantes no trabalho.

Considerações Finais:

As NSP são substâncias que não sendo controladas ao abrigo de legislação própria, podem constituir um perigo para a saúde pública à semelhança das drogas convencionais.

Fazem parte do grupo das NSP os opiáceos, onde estão incluídos os derivados do fentanil, benzodiazepinas, arilciclohexilaminas, canabinóides, catinonas, feniletilaminas, entre outras substâncias.

Comumente chamadas de novas drogas ou drogas legais, do inglês “legal highs”, as primeiras NSP foram reportadas ao EMCDDA em 2005. Surgiu um pico de substâncias identificadas pela primeira vez na Europa nos anos de 2014 e 2015, verificando-se uma diminuição de 33% nas NSP reportadas no ano de 2016.

Este decréscimo pensa-se ter sido o resultado da legislação aplicada em diversos países. Se internacionalmente o controlo é feito pelas Convenções de 1961, 1971 e 1988, em Portugal para além do Decreto-Lei 15/93 de 22 de janeiro, que faz o controlo das drogas listadas ao longo das seis tabelas que constituem o Decreto-Lei, existe também o Decreto-Lei 54/2013 e respetiva Portaria com listas de Novas Substâncias Psicoativas sujeitas a controlo.

Para que uma substância seja sujeita a controlo, tem que haver evidência de riscos para a saúde pública. Assim, os desafios que se colocam às autoridades são o facto de algumas destas substâncias serem muito recentes, havendo pouca informação disponível e, consequentemente, não haver provas do seu risco para a saúde pública e ainda o facto da atualização da lei levar tempo e quando é feita, já uma nova substância surgiu no mercado para substituir a anterior.

De todas as substâncias incluídas no grupo das NSP, nesta revisão foram focadas as catinonas sintéticas, que derivam da catinona natural presente na planta *Catha Edulis*; caracterizam-se no geral, pelo seu efeito estimulante tendo algumas sido sintetizadas com objetivos terapêuticos, caso da buprepiona.

O α -PVP, conhecido como Flakka ou droga zombie, foi uma das catinonas que mais preocupação suscitou nas autoridades pela dimensão dos efeitos tóxicos reportados nestes casos, comportamentos bizarros, bem como pelo nível de adesão dos consumidores. Administrado sob várias formas farmacêuticas as mais comuns são pós e cristais, sendo as principais vias de administração a inalação, via oral e intravenosa.

Tomado muitas vezes concomitantemente com outras drogas, as mais comuns são as benzodiazepinas e o álcool. Os consumidores esperam uma sensação de “positividade”, excitação sexual, euforia e um estado de alerta aumentado bem como um aumento da atenção. No entanto, são muitos os efeitos indesejáveis: comportamentos psicóticos, paranoias, delírios, alucinações, taquicardia, hipertensão, rabdomiólise e hipertermia.

O α -PVP é um potente inibidor da recaptação da dopamina e noradrelalina, mas nem por isso da sertralina. Pelo seu *ratio* DAT/SERT conclui-se que esta catinona tem um elevado potencial abusivo, com grande probabilidade de causar dependência.

No conjunto dos estudos realizados em ratos e dados reportados em humanos, sabe-se que o α -PVP provoca uma alteração da atividade locomotora e que um pré-tratamento com um inibidor dos recetores de dopamina, reduz substancialmente o seu efeito. Em humanos foram reportados casos de algumas mortes e em outros casos, mesmo que com um desfecho menos negativo, foram observados casos com situações de elevada toxicidade.

Assim, e de acordo com os estudos mencionados, pretendemos evidenciar o perigo para a saúde pública do α -PVP e a importância de no futuro passar a ser uma droga controlada.

Parte II

Um dos objetivos do LPC-PJ é a identificação de qualquer amostra que se presuma estupefaciente, e garantir o seu enquadramento na lei vigente.

Na identificação de amostras apreendidas, o material é conferido por análise visual; são realizados testes rápidos, se aplicável, para encaminhamento do procedimento a seguir e, posteriormente é preparada uma amostra que será depois analisada de acordo com a suspeita do produto.

No caso das drogas clássicas, a sua análise está bem estabelecida. O mesmo não acontece para as NSP que pelas pequenas variações que podem apresentar nas moléculas, podem tornar-se um desafio maior no que concerne a sua correta identificação.

No caso das NSP são utilizadas duas técnicas: Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

2.1 Inventário de padrões e amostras

A primeira parte deste trabalho de campo consistiu num inventário de todos os padrões e amostras presentes no setor de Drogas e Toxicologia do LPC-PJ.

Existem padrões fornecidos pela equipa de investigação da Doutora Helena Gaspar da FCUL os quais foram obtidos por síntese ou por purificação de substâncias apreendidas; padrões fornecidos pela polícia da Eslovénia no âmbito do projeto europeu RESPONSE; e padrões comerciais (Merck, Aurovitas, Azevedos), entre outros.

O projeto europeu RESPONSE é um projeto cofinanciado pela UE que tem dois objetivos: o primeiro a identificação de NSP e partilha da sua informação analítica (por exemplo espectros de massa e FTIR), disponibilizada através de uma plataforma na internet, e assim aumentar a eficácia dos laboratórios forenses; o segundo objetivo é o chamado “drug profiling” onde é estabelecido o perfil das drogas através da informação atrás disponibilizada e assim implementar medidas de controlo e cooperação transfronteiriça no combate ao tráfico de estupefacientes.⁽³⁰⁾

A existência de padrões é fundamental. É através da comparação dos espectros de GC-MS das amostras em análise com espectros de GC-MS de padrões já existentes, que se torna

mais fácil a identificação das substâncias em análise. Na inexistência de padrões torna-se necessário recorrer a técnicas mais complexas, como o caso do RMN pois é uma técnica analítica que permite a identificação de substâncias sem a necessidade de existência do padrão do composto em análise.

O inventário de todos os padrões disponíveis no LPC encontra-se na tabela do Anexo I.

2.2 Criação da biblioteca de espectros de massa

A biblioteca de espectros de massa denominada “**btx-fcul**”, foi criada, analisando por GC-MS soluções dos vários padrões de acordo com as condições de trabalho usadas no LPC-PJ (tabela 5).

O programa usado foi o já utilizado nas análises de rotina do LPC. Este é o programa utilizado para a identificação de drogas sintéticas como as anfetaminas, triptaminas e catinonas sintéticas.

Tabela 5: Condições de trabalho do programa de análise do GC-MS

Condições de trabalho GC-MS, programa:
Tempo total do programa: 23.833 min <i>Solvent delay:</i> 2.00 min
Temperatura GC: 80°C durante 1 minuto. Aumento até aos 270°C com uma rampa de 12°C/min. Mantém-se nos 270°C durante 7 minutos. <i>Temperatura máxima:</i> 300°C
Coluna: HP-5MS – 5% fenil + 95 % silicone de metil 30m (comprimento) x 250 µm (diâmetro) x 0.25 µm (espessura do revestimento)
Injeção: 1µL em modo split com um <i>ratio</i> 100:1
Gás de arraste: Hélio com uma taxa de fluxo de 1.0 mL/ min
Detetor: Modo de ionização: EI, 70 eV Scan: TIC 40-550 Temperatura da fonte MS: 230°C Temperatura do quadrupolo MS: 150°C

Apesar de existirem padrões de várias classes químicas (catinonas sintéticas, canabinóides sintéticos, triptaminas, benzodiazepinas, etc...) esta biblioteca foi criada apenas com os padrões de catinonas sintéticas.

A preparação das amostras foi feita pesando cerca de 7 mg do padrão que foi dissolvido em, aproximadamente, 2 mL de uma mistura clorofórmio:metanol (50:50).

Numa primeira fase foram analisados os padrões de catinonas sintetizados na FCUL e depois os padrões provenientes do projeto RESPONSE. No total foram analisados 53 padrões correspondendo a 50 substâncias diferentes entradas na base de dados. Tal justifica-se pela existência de 3 padrões repetidos: N-ethylcathinone, N-ethylbuphedrone e 4-MDMC.

Na tabela do anexo II encontram-se todos os padrões correspondentes às 49 catinonas registadas na base de dados com os respetivos dados necessários à criação do padrão na base de dados: nome comum, outros nomes, nome IUPAC, estrutura molecular, fórmula molecular, peso molecular, número de CAS (quando disponível) e tempo de retenção (t_r).

2.3 Identificação de produtos apreendidos no LPC-PJ

2.3.1 Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massa, GC-MS

Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa é uma técnica hifenada de rotina na maioria dos laboratórios forenses. É o método analítico básico mais utilizado para análises qualitativas de produtos apreendidos. A identificação das substâncias é feita com base em dois parâmetros: o tempo de retenção e o espectro de massa.⁽³¹⁾

A cromatografia gasosa é uma forma efetiva de separação de compostos em misturas. A espectrometria de massa e os padrões de fragmentação dão pistas sobre qual a estrutura da substância em análise. Na figura 9 apresenta-se como exemplo os fragmentos característicos das catinonas. A comparação dos espectros de massa com espectros de massa existentes em bibliotecas permite ter uma ideia da sua estrutura, sobretudo quando são atingidos *match* com valores elevados.^(31,32)

Por vezes, valores de *match* elevados não correspondem à verdadeira identificação das substâncias. Por exemplo, nos casos de NSP (onde muitas vezes a substância é desconhecida e não há espectros de massa disponíveis) pode ser necessário recorrer a outras técnicas complementares como a RMN.

No geral, a técnica de GC-MS é aplicável para a detecção e identificação de compostos orgânicos se forem solúveis, em solvente próprio, termoestáveis e voláteis. No entanto, não é possível fazer distinção entre isômeros. Para tal, é necessário recorrer a outra técnica complementar como o caso da RMN.

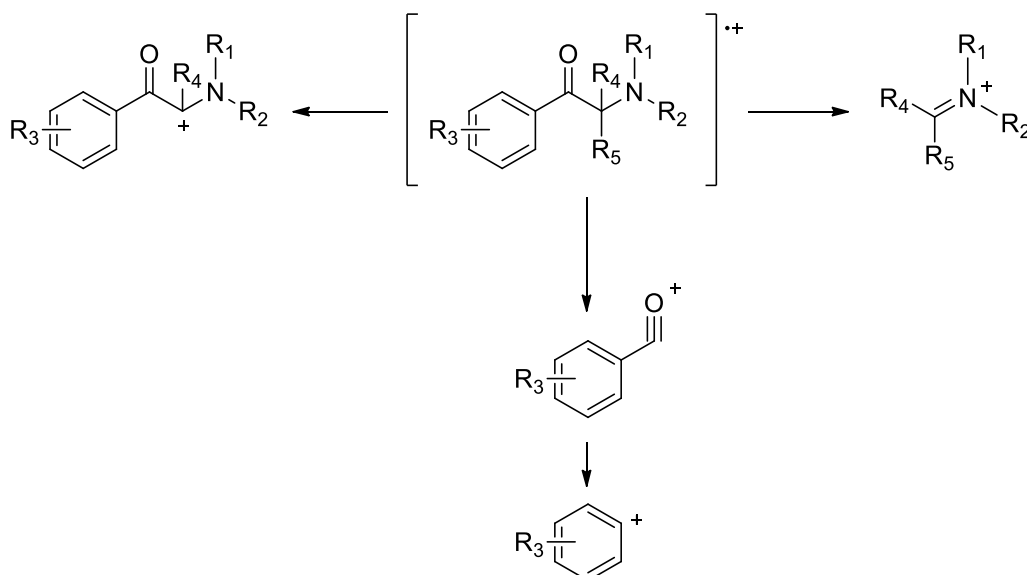


Figura 9: Padrões de fragmentação para a estrutura geral da catinona.

A identificação dos compostos em laboratórios forenses é normalmente efetuada por comparação do espectro obtido da substância desconhecida com o espectro de substâncias conhecidas, e que fazem parte de bibliotecas pré-adquiridas (caso da CAYMAN, 2015ENFSI ou SWGDRUG) ou bibliotecas obtidas *in-house*. Para construir esta última será necessário conhecer os tempos de retenção e os espectros de massa dos padrões de referências nos equipamentos de GC-MS *in house*.

Na primeira fase é analisado por GC-MS a amostra e o espectro de massa é comparado com os espectros dos padrões que compõem as diversas bibliotecas. É importante referir que as bibliotecas irão propor sempre o composto cujo espectro mais se aproxima do espectro de massa da amostra problema.

2.3.1.1 Interpretação do espectro de massa de uma Amostra Problema por GC-MS

Temos uma amostra problema, Amostra P, resultante de um produto apreendido. A amostra foi solubilizada na mistura de clorofórmio:metanol (50:50) e injetada (1µL) no GC-MS no programa habitualmente utilizado nas análises de rotina deste tipo de substâncias.

Finalizada a corrida do programa, foi analisado o espectro de massa da amostra problema com os espectros das substâncias propostas pelas bibliotecas comerciais.

A primeira biblioteca consultada foi a “CAYMAN”, biblioteca proveniente da Cayman Chemicals uma empresa química de referência com cientistas especialistas na síntese, purificação e análise de compostos.⁽³³⁾

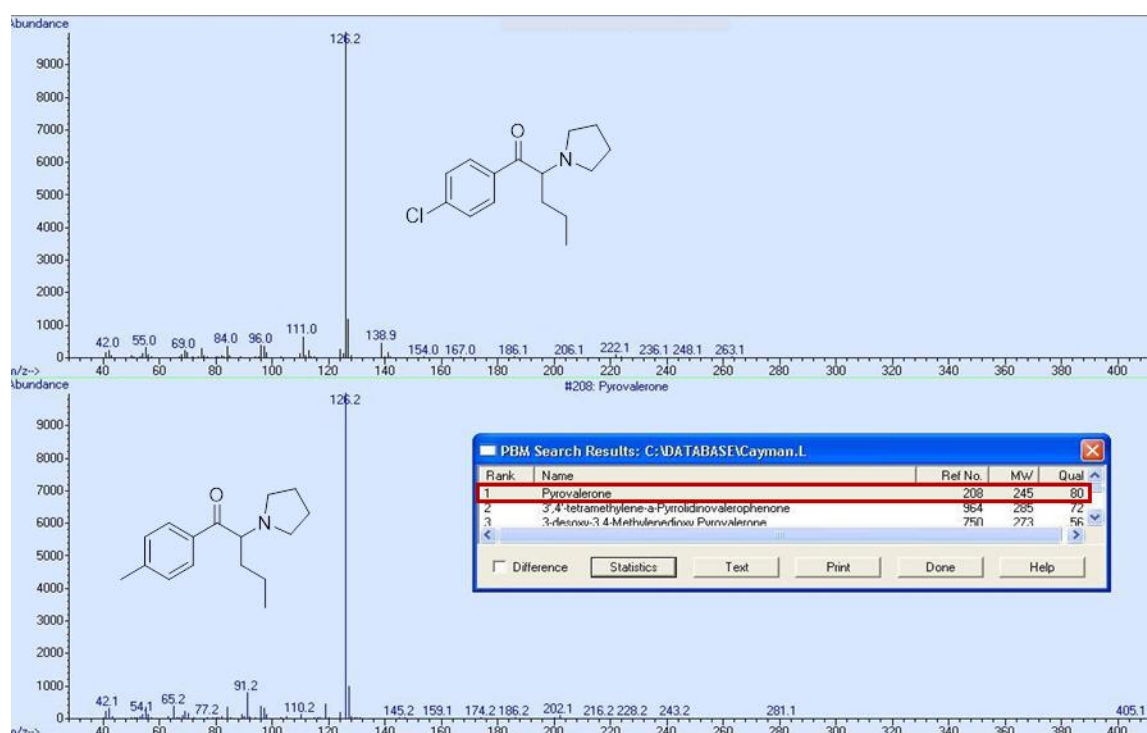


Figura 10: Proposta de identificação pela biblioteca “Cayman”.

Na Figura 10 a catinona proposta pela biblioteca é a pirovalerona.

Para esta catinona o pico base é m/z 126 ($C_8H_{16}N^+$) resultado da clivagem α da ligação adjacente ao grupo carbonilo. Outros picos importantes, mas de menor intensidade, que resultam da mesma clivagem são o fragmento m/z 119 ($C_8H_7O^+$) e que por perda do monóxido de carbono (-CO) origina o fragmento m/z 91 ($C_7H_7^+$) (figura 11).

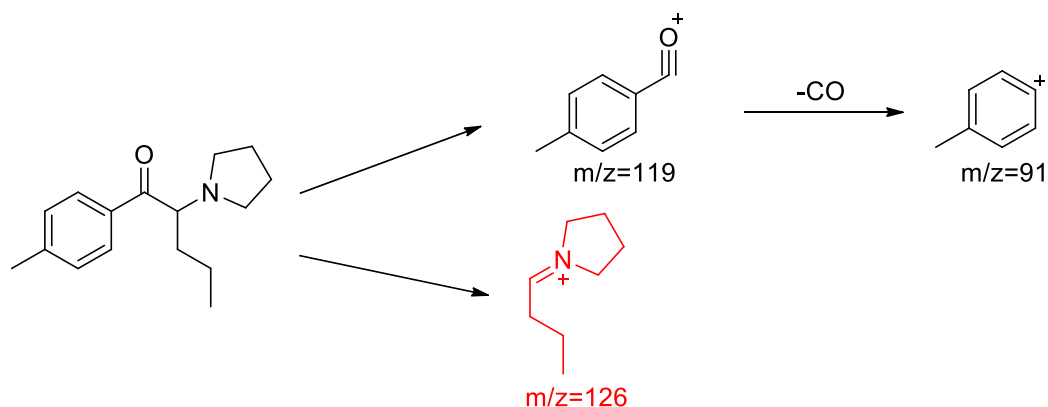


Figura 11: Principais fragmentações da pirovalerona.

Existem fragmentações secundárias características de cada catinona que ajudam na sua identificação. São fragmentações com uma abundância relativa muito inferior à abundância das fragmentações principais e, por vezes, podem nem ser visíveis, dependendo da sensibilidade do aparelho. No caso da pirovalerona, por perda de um grupo metilo observa-se o fragmento m/z 77 ($C_6H_5^+$) e por perda de C_2H_2 observa-se o fragmento m/z 65 ($C_5H_5^+$).

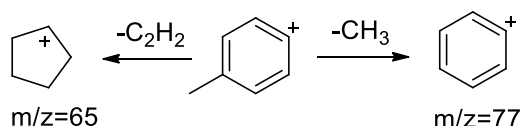


Figura 12: Fragmentações secundárias da pirovalerona.

A segunda biblioteca consultada foi a “15ENFSI”, uma biblioteca proveniente do European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI), que promove reuniões entre os diversos laboratórios forenses da Europa para partilha de conhecimento e troca de experiência, a realização de testes de proficiência e ainda, a publicação de manuais de boas práticas.⁽³⁴⁾

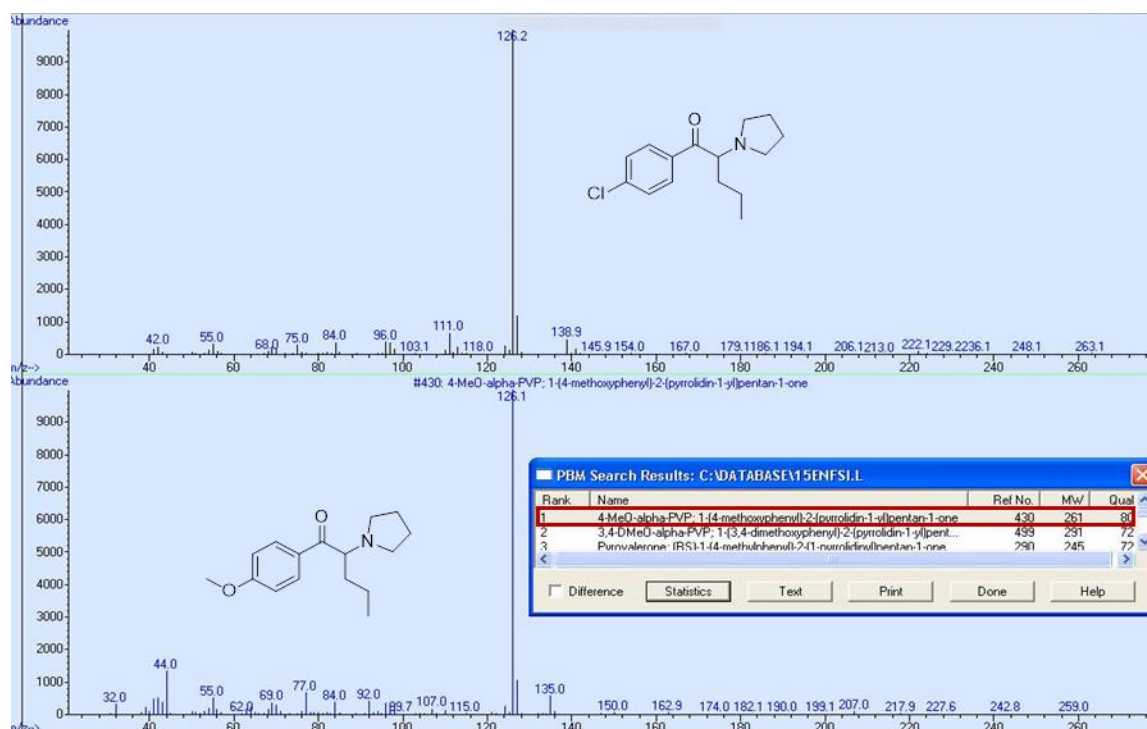


Figura 13: Proposta de identificação pela biblioteca “15ENFSI”.

Na figura 13, a catinona proposta pela biblioteca é a 4-MeO- α -PVP. Sendo também uma catinona análoga ao α -PVP e por sua vez, da pirovalerona, o pico base é o mesmo: m/z 126 ($C_8H_{16}N^+$). Já os padrões de fragmentação típicos desta catinona são m/z 135 ($C_8H_7O_2^+$) e por perda do monóxido de carbono (-CO) resulta o fragmento de m/z 107 ($C_7H_7O^+$) (figura 14).

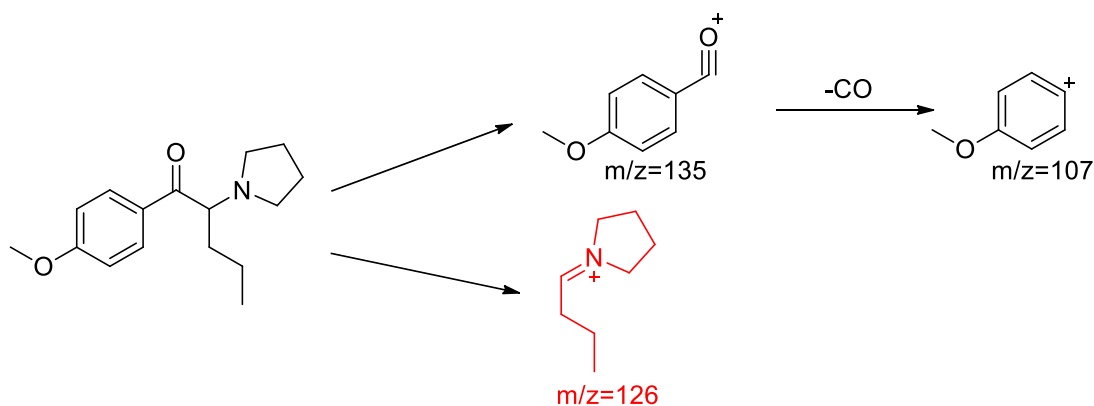


Figura 14: Principais fragmentos do 4-MeO- α -PVP.

A terceira biblioteca consultada foi a “SWGDRUG”, como Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs, um comité que promove encontros entre os diversos membros, tem uma biblioteca de espectros de massa disponíveis bem como um conjunto de recomendações de trabalho de análise e procedimentos.⁽³⁵⁾

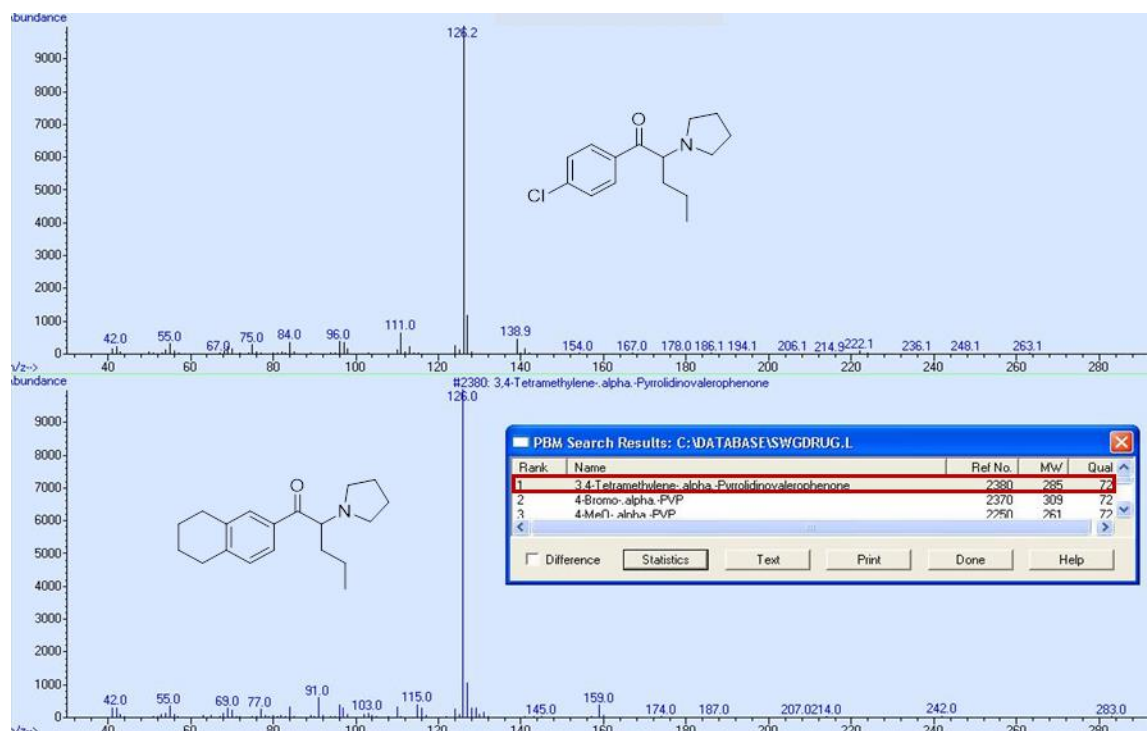


Figura 15: Proposta de identificação pela biblioteca “SWGDRUG”.

Na figura 15, a catinona proposta pela biblioteca “SWGDRUG” é a 3,4-Tetramethylene- α -PVP, ou TH-PVP.⁽³⁷⁾ Uma vez mais é uma catinona análoga do α -PVP e por sua vez, da pirovalerona. Assim, o pico base é o mesmo m/z 126 ($C_8H_{16}N^+$). Os padrões de fragmentação típicos desta catinona são m/z 159 ($C_{11}H_{11}O^+$) e, por perda do monóxido de carbono ($-CO$), m/z 131 ($C_{10}H_{11}^+$) (figura 16).

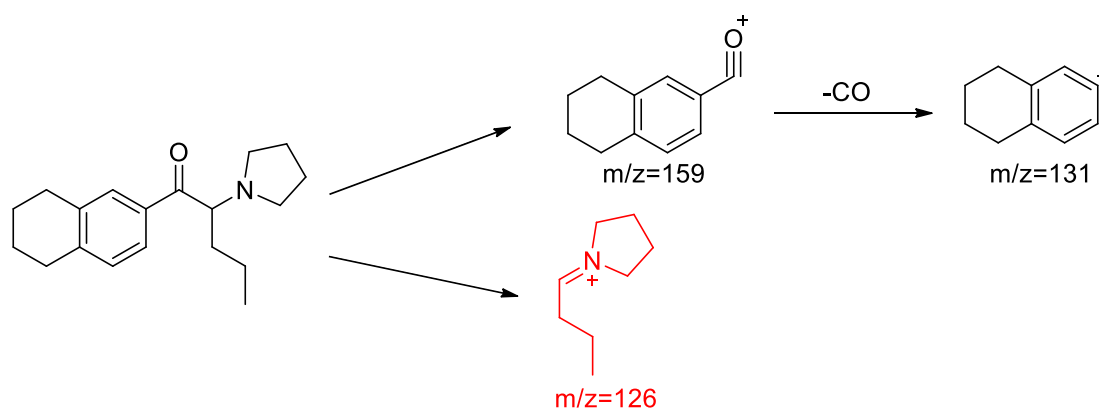


Figura 16: Principais fragmentos do 3,4-Tetramethylene- α -PVP, TH-PVP.⁽³⁷⁾

Por fim, foi analisada a proposta da biblioteca criada *in-house* com os padrões e condições referidos atrás.

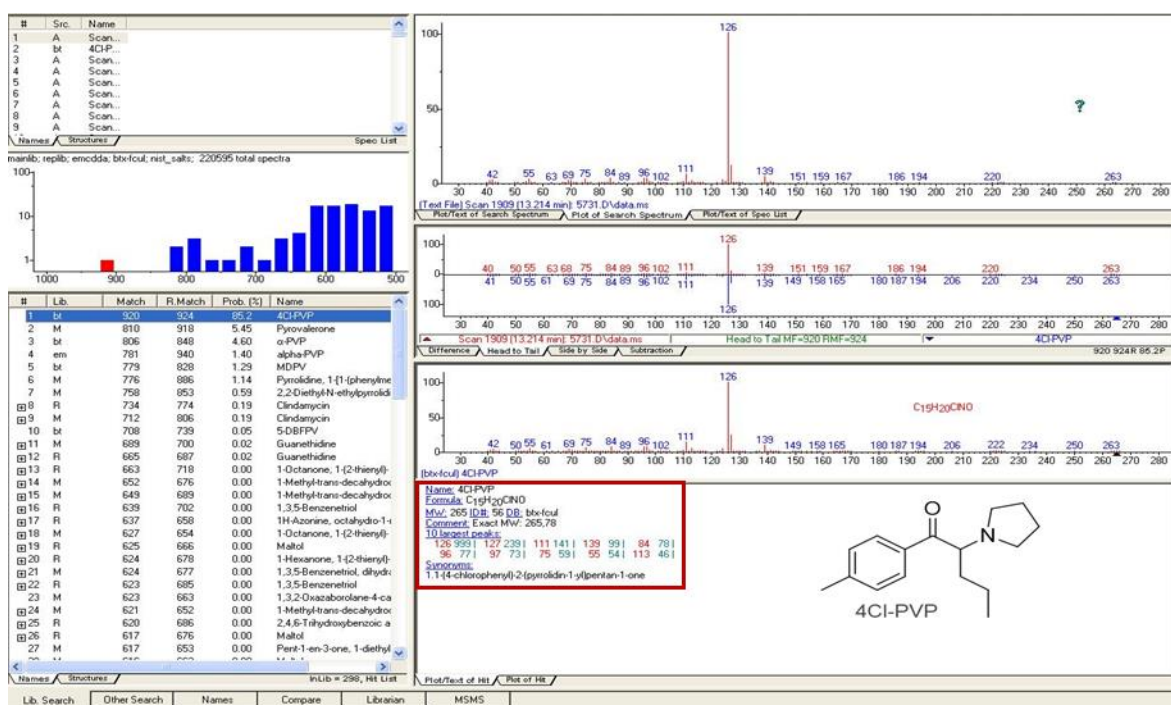


Figura 17: Proposta de identificação pela biblioteca criada *in-house* “bt-x-ful”.

Na figura 17, a biblioteca apresenta como composto provável o 4Cl-PVP. Também este composto é análogo do α-PVP, que por sua vez, deriva da pirovalerona. Como referido atrás, o pico base é o mesmo m/z 126 ($C_8H_{16}N^+$). Como principais fragmentos observa-se m/z 139/141 ($C_7H_4ClO^+$) e, por perda do monóxido de carbono (-CO), m/z 111/113 ($C_6H_4Cl^+$). Nas massas relativas os fragmentos apresentam dois valores para cada. Tal deve-se ao facto do átomo de cloro ter o isótopo $^{35}C/^{37}C$. Assim, os dois valores de massas relativas correspondem a $[M+2]^+$ (figura 18).^(31,32)

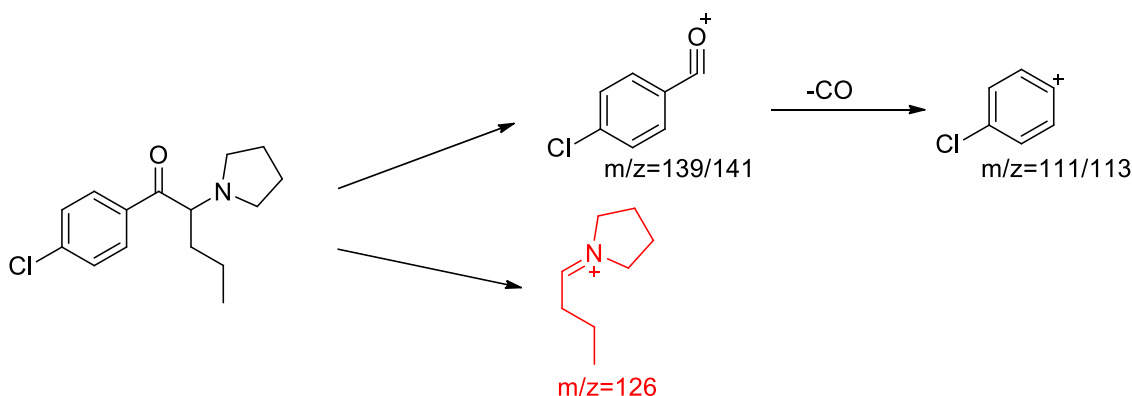


Figura 18: Principais fragmentos do 4Cl-PVP.

Por análise dos espectros das figuras 10, 13, 15 e 17 e comparando-os com os da amostra desconhecida que tem os picos m/z 126, 139/141, 111/113, podemos concluir que a catinona mais provável será o 4Cl-PVP. As propostas feitas pelas bibliotecas (15ENFSI, SWGDRUG, CAYMAN) apresentam valores de *match* considerados elevados (na ordem dos 80%) no

entanto, a inexistência dos picos correspondentes aos fragmentos ($C_7H_4ClO^+$) e ($C_6H_4Cl^+$), tornam essas opções inválidas.⁽³⁷⁾ Apenas a biblioteca criada *in house* deu uma solução compatível com o espectro de massa da substância em estudo.

O 4Cl-PVP, não sendo uma substância nova no mercado recreacional, uma vez já ter sido identificada em vários países incluindo a Bélgica em Novembro de 2015 (data do primeiro reporte feito ao EMCDDA), em Portugal nunca tinha sido identificada. Por esse motivo, foi enviada uma amostra para a FCUL para ser feita a confirmação por RMN.

2.3.2 Ressonância Magnética Nuclear, RMN

Ressonância Magnética Nuclear é uma técnica qualitativa e quantitativa que permite determinar de raiz a estrutura de uma substância desconhecida, bem como o seu grau de pureza.

Existem vários tipos de RMN, ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P mas os mais comuns são 1H e ^{13}C (protão e carbono, respetivamente).

É uma técnica baseada no princípio de que os núcleos têm um spin (+1/2 ou -1/2) e são eletricamente carregados. Os núcleos podem estar num nível de energia inferior ou superior e a sua transição de um estado de energia superior para um estado de energia inferior, com a emissão de sinais eletromagnéticos, é o que permite a deteção e registo da frequência do sinal vs a sua intensidade, o que origina o espectro de RMN.

Podem ser utilizadas para além das técnicas a uma dimensão 1H e ^{13}C , técnicas de duas dimensões homonuclear “Correlation Spectroscopy” (COSY) e heteronucleares, “Heteronuclear Single-quantum Correlation Spectroscopy” (HSQC) e “Heteronuclear Multiple-bond Correlation Spectroscopy” (HMBC).

Assim, COSY é um método de correlação que permite ver a correlação entre prótons vizinhos; HMBC e HSQC são métodos heteronucleares que permitem ver a correlação entre um protão e um carbono a uma ligação e duas/três ligações, respetivamente.⁽³⁸⁾

2.3.2.1 Confirmação da identificação por RMN da Amostra Problema

Como referido atrás foi feita uma análise de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC para confirmar a estrutura da substância presente na Amostra P.

A amostra foi dissolvida em dimetilsulfoxido (DMSO) um solvente polar que, regra geral, dissolve bem estes compostos sujeitos a análise por RMN.

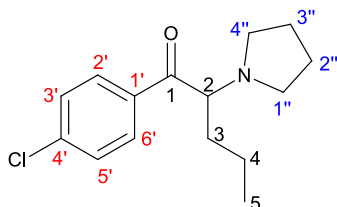


Figura 19: Numeração atribuída ao 4Cl-PVP, substância suspeita de ser o composto da Amostra P.

Tabela 6: Sinais ^1H e ^{13}C RMN do 4Cl-PVP em DMSO.

Posição	^{13}C RMN (δ /ppm)	^1H RMN (δ /ppm, multiplicidade, protões, constante acoplamento)*	HMBC (δ /ppm)
1	195.78	_____	3, 2' e 6'
2	67.77	5.52t, 1H	_____
3	31.63	1.90m, 2H	5
4	17.08	1.07m, 1H 1.22m, 1H	3,5
5	13.65	0.78t, 3H, J=7.2 Hz	4,3
1'	132.82	_____	_____
2' e 6'	129.47	8.09d, 2H, J= 8,4 Hz	1, 1', 4'
4'	140.14	_____	_____
3' e 5'	130.80	7.74d, 2H, J= 8,8 Hz	1', 4'
1''	51.93	3.30m, 1H 3.61m, 1H	_____
2''e 3''	22.80	1.88-2.07m, 4H sobrepostos	_____
4''	54.09	3.06m, 1H 3.48m, 1H	_____
RMN obtido em DMSO a 400 MHz (^1H) e 100 MHz (^{13}C). HMBC: correlação do protão estabelecida com o carbono indicado. *Atribuições confirmadas por HSQC.			

A análise de ^1H RMN revela a presença de 20 protões. Oito da cadeia alifática: um metilo com δ 0.78 (3H, t, J=7.2 Hz); dois protões diastereotópicos (não equivalentes)

correspondentes a um grupo metileno, δ 1.07 (1H, m) e δ 1.22 (1H, m); outro metileno com δ 1.90 (2H, m) e um grupo metino a δ 5.52 (1H, t). Revela também a presença de quatro prótons aromáticos: δ 7.74 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$) e δ 8.09 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$) e 8 prótons característicos do anel de pirrolidina: quatro prótons δ 1.88-2.07 sobrepostos (4H, m), e quatro prótons diastereotópicos dos dois grupos metilénicos δ 3.30 (1H, m), δ 3.61 (1H, m) e δ 3.06 (1H, m) e δ 3.48 (1H, m).

Na figura 20 apresentam-se as principais correlações observadas no espectro de COSY.

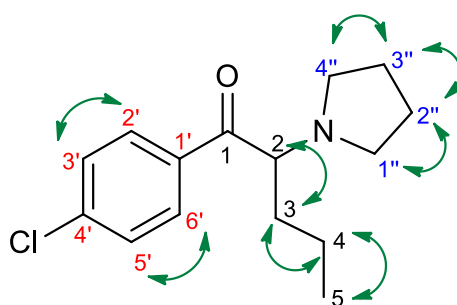


Figura 20: Relações COSY.

O espectro de ^{13}C revela a presença de 12 sinais de carbono correspondentes a 15 carbonos:: um carbono quaternário característico de um grupo carbonílico a δ 195.78; quatro carbonos alifáticos (δ 67.78, correspondendo a um carbono terciário, δ 22.81 e δ 17.08 de carbonos secundários e δ 13.65 correspondendo a um carbono primário de um grupo metilo); seis carbonos aromáticos com δ 132.82 (1 carbono), δ 129.47 (2 carbonos), δ 140.14 (1 carbono) e δ 130.80 (2 carbonos); e quatro carbonos pirrolidínicos com δ 22.80 (2 carbonos), δ 51.93 e δ 54.09.

Deste modo, os resultados obtidos permitiram confirmar que a amostra 1 continha o 4Cl-PVP. É de salientar, que os dados de carbono e próton estão de acordo com os obtidos no “analytical report” âmbito do projecto RESPONSE.⁽³⁹⁾

Todos os espectros relativos à análise da substância encontram-se nos Anexo III.

Considerações Finais:

Neste trabalho foi possível verificar a importância da existência de padrões das mais variadas substâncias por forma a conseguirmos uma correta identificação das substâncias apreendidas em estudo. Sem padrões a análise destas substâncias, nomeadamente, NSP seria muito mais difícil pois não havendo um espectro comparativo a sua identificação 100% segura apenas seria possível por ^1H RMN.

A importância da correta identificação de uma substância ilícita, para um laboratório forense, prende-se com a correta aplicação da lei. Assim, determina-se se a substância é ou não abrangida pelas leis vigentes no país e em qual delas se enquadra. No caso das NSP, pelo DL 154/2013 de 17 de abril, as sanções são por pagamento de multas e/ ou frequência de programas de reabilitação. Já drogas ao abrigo do DL15/93 de 22 de janeiro são sancionadas com cadeia, multas e/ou frequência de programas de reabilitação.

Pela análise dos espectros das três principais bibliotecas utilizadas na identificação de NSP no LPC-PJ e comparação com a biblioteca criada *in-house* compreendeu-se a importância da existência de padrões, mas também das condições de injeção utilizadas no próprio laboratório, já que os tempos de retenção e intensidade dos picos dependem das características do aparelho, da própria coluna e também do próprio programa de injeção.

Ficou também evidente, o papel importante de um perito e o espírito crítico necessário uma vez que as propostas dos resultados obtidos em outras bibliotecas para identificação da amostra problema apresentavam *match* elevados, o que poderia levar a um erro de identificação.

Como exemplo da importância da biblioteca *in-house* “**btx-fcul**”, podemos evidenciar que esta ajudou na identificação, pela primeira vez em Portugal, da catinona derivada do α -PVP, 4Cl-PVP. Pelo facto de ser uma substância identificada pela primeira vez no laboratório, foi enviada uma amostra para a FCUL para identificação por RMN tendo sido posteriormente confirmada como sendo 4Cl-PVP.

Bibliografia

1. Nations on Drug and Crime. Terminology and Information on Drugs. 3ª edição. Nova Iorque: United Nations; 2016.
2. Portaria nº 54/ 2013. Lista de Novas Substâncias Psicoativas. Diário da República. 17 de abril 2013.
3. Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência. Relatório Europeu sobre Drogas 2017: Tendências e evoluções. Serviço de Publicações da União Europeia. Luxemburgo. 2017.
4. United Nations Office on Drug and Crime. Schedules of the single Convention on Narcotic Drugs of 1961, as at 22 April 2017. Nova Iorque. 2017.
5. United Nations Office on Drug and Crime. Schedules of the Convention on Psychotropic Substances of 1971, as at 18 October 2017. Nova Iorque. 2017.
6. United Nations Office on Drug and Crime. Tables against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988, as at 18 October 2017. Nova Iorque. 2017.
7. Council of the European Union. Council Decision 2005/837/JHA of 10th May 2005 on the information exchange, risk-assessment and control of new psychoactive substances. Official Journal of the European Union. Volume L 127. 2005.
8. European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction. Monitoring New Drugs. Office for Official Publications of the European Union. Luxemburgo. 2006.
9. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. 1993. [Internet]. [Consultado: 14 Agosto de 2017]
Disponível:http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis.
10. Decreto-Lei n.º 154/2013, de 17 de Abril. 2013. [Internet]. [Consultado: 14 de Agosto de 2017]
Disponível:http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?artigo_id=1903A0017&nid=1903&tabela=leis&pagina=1&ficha=1&nversao=
11. Decreto-Lei Regional nº28/2012/M, de 25 de Outubro. 2012. [Internet]. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/192424/details/maximized>

12. Mafalda Ganhão. “Drogas ilegais na Madeira são legais no Continente”. Lisboa: Expresso; 2012. Disponível: <http://expresso.sapo.pt/actualidade/drogas-ilegais-na-madeira-sao-legais-no-continente=f764027>
13. Valente MJ, Pinho PG, Bastos ML, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. Arch Toxicology. 2014; 88:15-45.
14. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of 1-phenyl-2-(pyrrolidine-1-yl)pentan-1-one (α -pyrrolidinovalerophenone, α -PVP) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, Risk Assessment. Publications Office of the European Union. Luxemburgo. 2016.
15. Expert Committee on Drug Dependence. 1-phenyl-2-(pyrrolidine-1-yl)pentan-1-one (α -PVP), Critical Review Report, Agenda item 5.3. World Health Organization. 2015.
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α -PVP), Joint Reports. Publications Office of the European Union. Luxemburgo. 2015
17. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. α -PVP (“flakka”): a new synthetic cathinone invades the drug arena. Forensic Toxicology. 2015 Nov 11. DOI 10.1007/s11419-015-0298-1.
18. Marusich JA, Antonazzo KR, Wiley JL, Blough BE, Partilla JS, Baumann MH. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the “bath salts” constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Neuropharmacology. 2014 Dez; 87:206-213
19. Rickli A, Hoener MC, Liechti ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. Eur J Neuropharmacology. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.012>
20. Kaizaki A, Tanaka S, Numazawa S. New recreational drug 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α -PVP) activates central nervous system via dopaminergic neuron. J. Toxicol. Sci. 2014; 39(1):1-6.
21. Marschner L, Wogensén E, Mogensen J, Abelson K. Implementation of a Functional Observation Battery for the Assessment of Postoperative Well-being in Rats Subjected to Fimbria-Fornix Transection. in vivo. 2015 Dez 18; 30:77-82.
22. Bourne JA. SCH: 23390: The first selective dopamine D₁-like receptor antagonist. CNS Drug Reviews. 2001 Dez; 7(4): 399-414.

23. Infarmed. Folheto informativo: informação para o utilizador. Dogmatil Forte 200mg comprimidos. [Internet] Lisboa; 2017. [Consultado a: 20 de Outubro de 2017]. Disponível:
http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2765&tipo_doc=fi
24. Eiden C, Mathieu O, CAthala P, Debruyne D, Baccino E, Petit P et al. Toxicity and death following recreational use of 2-pyrrolidino valerophenone. Clin Toxicol. 2013; 51:899-903. DOI:10.3109/15563650.2013.847187
25. Namera A, Urabe S, Saito T, Torikoshi-Hatano A, Shiraishi H, Arima Y et al. A fatal case of 3,4-methylenedioxypyrovalerone poisoning: coexistence of alpha-pyrrolidinobutiophenone and alpha-pyrrolidinovalerophenone in blood and/or hair. Forensic Toxicol. 2013; 31: 338-43. DOI: 10.1007/s11419-013-0192-7
26. Richards-Waugh LL, Bailey KM, Clay DJ, Gebhardt MA, Newsome-Sparks CL, E. MH et al. Deaths involving the recreational use of α -PVP (α -pyrrolidinopentiophenone). 65th Proceedings of the American Academy of Forensic Sciences. 2013; 521-522. Disponível:
<http://www.aafs.org/sites/default/files/pdf/ProceedingsWashingtonDC2013.pdf>
[Consultado a 27 Outubro 2017]
27. Knoy JL, Peterson BL, Couper FJ. Suspected impaired driving case involving α -pyrrolidinopentiophenone, methylone and ethylone. J Anal Toxicol. 2014; 38:615-7. DOI: 10.1093/jat/bku073
28. Levine M, Levitan R, Skolnik A. Compartment Syndrome after “bath salts” use: a case series. Annals of Emergency Medicine. 2013 Abr; 61(4): 480-483.
29. Erowid – Documenting the complex relationship between humans and psychoactives. [Consultado: 7 de Setembro de 2017]. Disponível: www.erowid.org
30. Klemenc S, Košmrlj J. Chemical characterizations and reporting of new psychoactive substances – RESPONSE project methodologies. Liubliana: NFL; 2017. Disponível: <https://www.policija.si/eng/images/stories/GPUNFL/PDF/ChemicalCharacterizationStrategyAPP.pdf> [Consultado: 30 de Outubro de 2017]
31. Gross JH. Mass Spectrometry. A textbook. 2^a edição. Heidelberg: Springer .2004
32. Zuba D. Identification of cathinones and other active componentes of “legal highs” by mass spectrometric methods. Trends in Analytical Chemistry. 2012; 32. DOI: 10.10016/j.trac.2011.09.009

33. About Cayman Chemicals [Internet]. Michigan: Cayman Chemicals. C2017. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: <https://www.caymanchem.com/About>
34. About ENFSI [Internet]. Wiesbaden. C2017. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: <http://enfsi.eu/about-enfsi/>
35. SWGDRUG – Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs [Internet]. C2017. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: <http://www.swgdrug.org/objectives.htm>
36. NPS and related compounds – Analytical Reports [Internet]. Liubliana: NFL. C2017. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: https://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/TH-PVP-ID-1278-15-rpt081216.pdf
37. NPS and related compounds – Analytical Reports [Internet]. Liubliana: NFL. C2017. [Consultado: 20 de Outubro de 2017]. Disponível: https://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/4Cl-PVP-ID-1744-17_report.pdf
38. Keeler J. Understanding NMR Spectroscopy. 2^a edição. Cambridge: University of Cambridge; 2002.
39. NPS and related compounds – Analytical Reports [Internet]. Liubliana: NFL. C2017. [Consultado: 23 de Março de 2017]. Disponível: https://www.policija.si/apps/nfl_response_web/seznam.php

ANEXOS

A1. Lista de padrões de Catinonas Sintéticas.

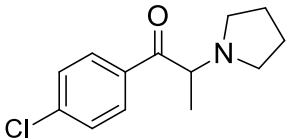
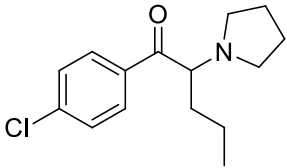
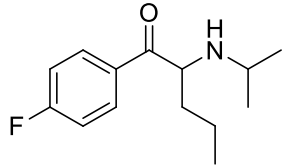
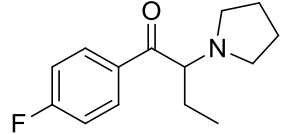
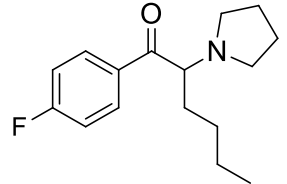
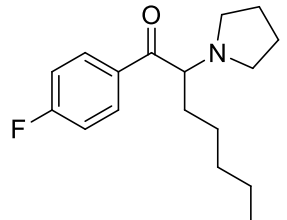
Caixa A		Caixa B	
Numeração	Composto	Numeração	Composto
1	3F-phenmetrazine	1	Pentylone
2	3MeO - PCP	2	4F-iBF
3	4Cl-PVP	3	CUMYL-4CN-BINACA
4	4-MeO-PVP	4	AH-7921
5	bK-2C-B	5	3Methylphenmetrazine
6	MDAI	6	Acryloyl-F
7	TH-PVP	7	25I-NBF
8	Phenmetetrazine	8	GTS-21
9	Diclazepam	9	Valeryl-fentanyl
10	Isopropylphenidate	10	3,6-DMPM
11	5-PPDi	11	4-ClC
12	DOIP	12	3-MeO-PCMo
13	5-MeO-DiBF	13	BK-IVP
14	4-AcO-MET	14	4F-MPH
15	N-metyl-2AI	15	Sunifiram
16	5-DBFPV	16	G-130
17	MPA-methiopropamine	17	ADB-CHMINACA
18	Isophenmetrazine	18	4-CEC
19	5C-AKB48	19	Coluracetam
20	NEB	20	4-Me-TMP
21	4F-PHP	21	PDM-35
22	Pirazolam	22	Escaline
23	MDMB-CHMICA	23	4-MeO-PV9
24	DB-MDBP	24	Nemantine
25	5-BPDi	25	5-MeO-DiBF
26	C14H20NO(4F-NPP)	26	4-HO-MiPT
27	DOF	27	25C-NBF
28	2-MeO-Difenidine	28	Ro5-4864
29	4-HO-MET	29	FU-F
30	FUB-PB22	30	BK-Ethyl-k
31	AMB-CHMICA	31	SDB-005
32	ADINAZOLAM	32	HDMP-28
33	STS-135	33	4-MDMC
34	5-APB NBOMe	34	CRL-40,941
35	DB-MDBP	35	AKB-57
36	4-MPH	36	4-AcO-DET
37	Flubromazepam	37	5-MAPDI
38	5F-APP-PICA (PX1)	38	PRE-084
39	Flubromazolam	39	4F-PV8

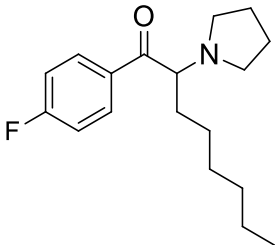
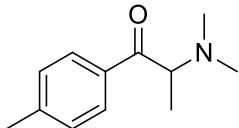
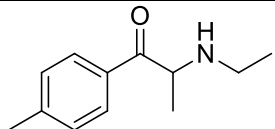
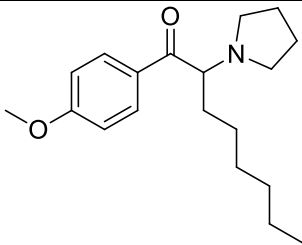
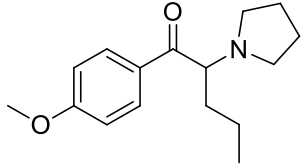
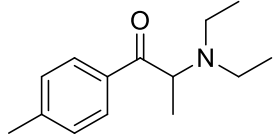
40	5F-AMB	40	U-47700
41	MDPHP	41	3-MeO-PCMMo
42	4F-BF	42	Acetildenafil
43	APP-CHMINACA-(PX3)	43	W-15
44	N-Me-bk-MMDA-2	44	25I-NBOH
45	5-MBPB	45	Methylmorphenate
46	25IP-NBOMe	46	EG-018
47	5-NAPDB	47	4Cl-iBF
48	FUBIMINA	48	4-AcO-DMT
49	Propylphenidate	49	tBuONE
50	Phenetrazine	50	Metizolam
51	α -PHP	51	N-ethylcathinone
52	5F-PY-PICA	52	N-ethylbuphedrone (NEB)
53	NEB-indene-analog	53	N-ethylpentedrone (NEP)
54	Clonazolam	54	4-MeAmfepramone
55	3,4-dimethoxy- α -PHP	55	N-dimethylcathinone
56	N-ethylphenmetrazol	56	MPPP
57	AB-CHFUPYCA	57	Amfepramone
58	3F-Phenetrazine	58	DEB
59	DOPR	59	DEP
60	5F-PCN	60	DMB
61	4-MeO-BF	61	DMP
62	Descloretizolam	62	Meclonazepam
63	α -PPP	63	8-quinolol
64	α -PBP	64	1P-LSD
65	α -PVP	65	CUMYL-5F-PINACA
66	Methcatinona	66	CUMYL-PINACA
67	Bufedrona	67	Inositol
68	Pentedrona	68	4-MDMC
69	4-MEC		
70	4-MMC		
71	Metilona		
72	3,4-DMMC		
73	N-etilcatinona		
74	Mefedrona		
75	Flefedrona		
76	Dimethocaine		
77	N-etilnorpentedrone		
78	CUMYL-5F-PAICA		
79	PB-22		
80	CUMYL-5FPICA		
81	AB-CHMINACA		
82	CUMYL-BICA		
83	AB-FUBINACA		
84	ADB-CHMICA		

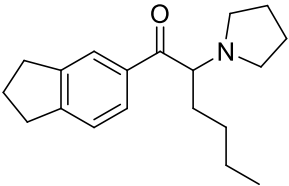
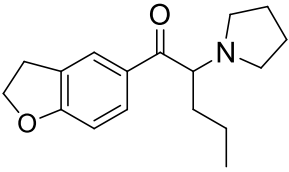
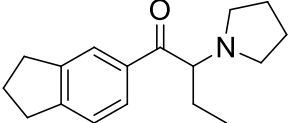
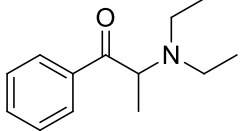
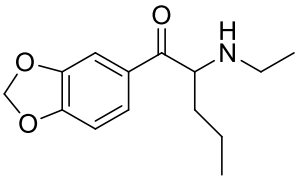
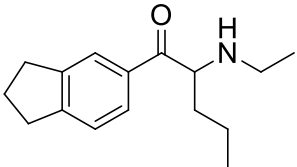
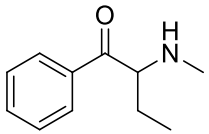
85	5F-ABICA
86	FUB-AKB48
87	CUMYL-PICA
88	ADAMANTYL- THPINACA
89	CUMYL-THPINACA
90	3-CMC HCl
91	AKB48 + 5F PB22 (1:1)
92	THJ 2201
93	HDEP-28
94	4-Cl-PPP
95	4F-PV9
96	Pyrazolam
97	AMB-FUBICA
98	Allylescaline
99	4F-EPH
100	FUB-AMB

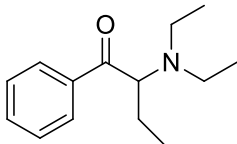
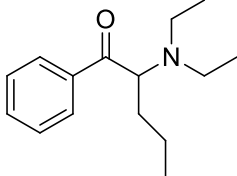
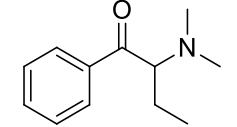
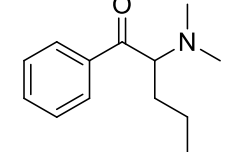
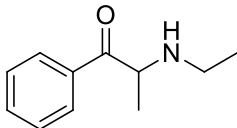
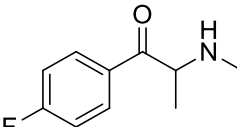
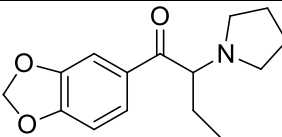
A2. Tabela com os dados para a criação da biblioteca de espectros de massa.

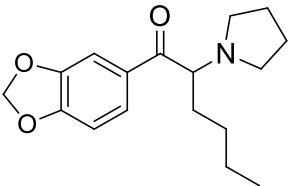
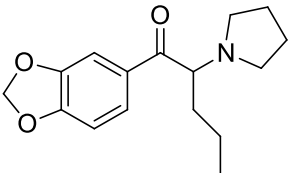
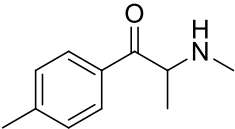
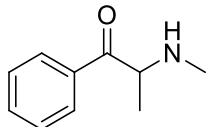
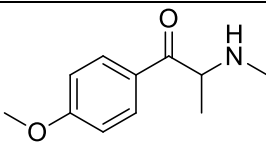
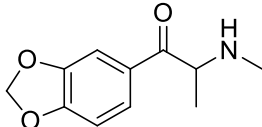
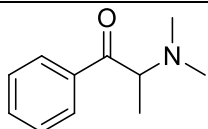
Composto	Estrutura Molecular	Fórmula Molecular	Peso Molecular (g/mol)	Nº CAS	t _r (min)
3,4-dimethoxy-α-PHP 2,4-DMeO-PHP 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one		C ₁₈ H ₂₇ NO ₃	305,41		16.258
3,4-DMMC 3,4-Dimethylmethcathinone 1-(3,4-dimethylphenyl)-2-(methylamino)propan-1-one		C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	1081772-06-6	9.784
3-CMC.HCl 3-clephedrone/ 3-CMC 1-(3-chlorophenyl)-2-(methylamino)propan-1-one		C ₁₀ H ₁₂ ClNO	197,70	1607439-32-6	8.903
MPPP 4-MePPP/M α PPP 4'-methyl-alpha-pyrrolidinopropiophenone		C ₁₄ H ₁₉ NO	217,31	13147-09-6	11.485
4-CEC 4-chloroethcathinone 1-(4-chlorophenyl)-2-(ethylamino)propan-1-one		C ₁₁ H ₁₄ ClNO	211,69		9.617
4Cl-C 1-(4-chlorophenyl)-2-(isopropylamino)propan-1-one		C ₁₂ H ₁₆ ClNO	225,72		9.832

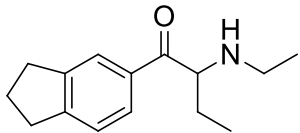
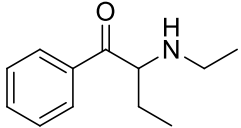
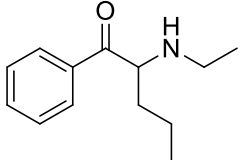
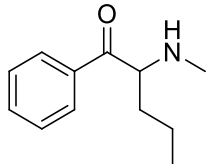
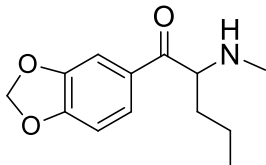
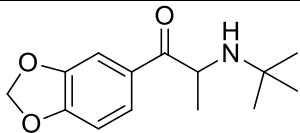
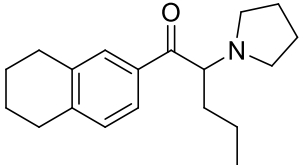
4Cl-PPP 1-(4-chlorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one		C ₁₃ H ₁₆ ClNO	237,73		11.985
4Cl-PVP 1-(4-chlorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one		C ₁₅ H ₂₀ ClNO	265,78		13.247
4F-NPP 1-(4-fluorophenyl)-2-[(propan-2-yl)amino]pentan-1-one		C ₁₄ H ₂₀ FNO	237,31		9.280
4F-PBP 1-(4-fluorophenyl)-2-(1-pyrrolidin-1-yl)-1-butanone		C ₁₄ H ₁₈ FNO	235,30	63547-13-7	10.638
4F-PHP 1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one		C ₁₆ H ₂₂ FNO	263,4		12.248
4F-PV8 4-fluoro α-PHPP/ para-fluoro-PV8 1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-one		C ₁₇ H ₂₄ FNO	277,38		13.107

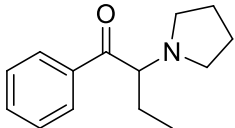
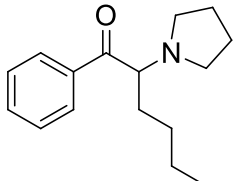
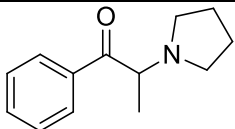
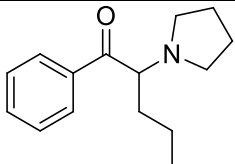
4F-PV9 4-Fluoro-PV-9/ FPOP/ 4-Fluoro- α -POP 1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)octan-1-one		C ₁₈ H ₂₆ FNO	291,41		13.955
4-MDMC 4-Methyl- <i>N,N</i> -dimethylcathinone 2-(dimethylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-one		C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27		8.856
4-MEC/4-Methylethcathinone 2-ethylamino-1-(4-methylphenyl)-1-propanone		C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	1266688-86-1	9.035
4-MeO-PV9 1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)octan-1-one		C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	303,22		16.488
4MeO-PVP 4-Methoxy- α -Pyrrolidinovalerophenone 1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one		C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	261,36	5537-19-9	14.274
4Me-Amfepramone 4-Methyl- <i>N,N</i> -Diethylcathinone 2-diethylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one		C ₁₄ H ₂₁ NO	219,16	15351-09-4	10.133

5-BPDi 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one		C ₁₅ H ₂₁ NO	285,42		16.009
5-DBFPV 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one		C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	273,73		15.808
5-PPDi 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one		C ₁₇ H ₂₃ NO	257,37		14.756
Amfepramone Diethylpropion 2-(diethylamino)-1-phenylpropan-1-one		C ₁₃ H ₁₉ NO	205,30	134-80-5	8.927
Ephylone BK-Ethyl-K 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-one		C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	249,31		
BK-IVP 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-one		C ₁₆ H ₂₃ NO	245,37		13.322
Buphedrone α-methylaminobutyrophenone 2-(methylamino)-1-phenylbutan-1-one		C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	166593-10-8	7.835

Diethylbuphedrone		$C_{14}H_{21}NO$	219,16		9.516
Diethylpentedrone		$C_{15}H_{23}NO$	233,35		10.306
Dimethylbuphedrone		$C_{12}H_{17}NO$	191,27		8.237
Dimethylpentedrone		$C_{13}H_{19}NO$	205,30		9.128
Ethylcathinone Ethylpropion; N-Ethylcathinone; ethylaminopropiophenon 2-ethylamino-1-phenyl-propan-1-one		$C_{11}H_{15}NO$	177,24	51553-17-4	7.713
Flephedrone/4-FMC 4-Fluoromethcathinone 2-methylamino-1-p-fluorophenyl-propan-1-one		$C_{10}H_{12}FNO$	181,21		6.836
MDPBP 3',4'-methylenedioxy-α-pyrrolidinobutyrophenone		$C_{15}H_{19}NO_3$	261,32	24622-60-4	14.409

MDPHP 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-hexan-1-one		C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	289,37		15.730
MDPV/3,4-Methylenedioxyprovalerone MDPK 1-(3,4-Methylenedioxyphenol)-2-pyrrolidinyl-pentan-1-one		C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	275,34	687603-66-3	15.012
Mephedrone/4-MMC 4-methylmethcathinone		C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	1189726-22-4	8.388
Methcathinone Ephedrone N-Methylcathinone		C ₁₀ H ₁₃ NO	163,22	49656-78-2	7.022
Methedrone/ bK-PMMA PMMC 4-methoxymethcathinone		C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193,24	879665-92-6	10.211
Methylone/ bK-MDMA MDMCAT/ MDMC 3,4-methylenedioxymethcathinone		C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	207,23	186028-80-8	11.099
N,N-Dimethylcathinone Metamfepramone 2-diethylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one		C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	10105-90-5	7.497

NEB-indene-analog N-ethylbuphedrone-indene-analogue/ bK-IBP 1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-(ethylamino)butan-1-one		C ₁₅ H ₂₁ NO	231,33		12.646
N-Ethylbuphedrone NEB 2-(ethylamino)-1-phenylbutan-1-one		C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	1354631-28-9	8.446
N-Ethylnorpentadron α-ethylaminopentiophenone 2-(ethylamino)-1-phenyl-pentan-1-one		C ₁₃ H ₁₉ NO	205,30	18268-16-1	9.312
Pentadron/β-Ethyl-Methcathinone α-methylaminovalerophenone 2-methylamino-1-phenyl-1-pentanone		C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	879669-95-1	8.764
Pentylone β-keto-methylbenzodioxolylpentanamine , bk-methyl-K, bk-MBDP 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino)pentan-1-one		C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235,28	17763-01-8	12.559
tBuONE / MDPT 1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(tert-butylamino)propan-1-one		C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	249,31		12.163
TH-PVP 3',4'-tetramethylene- α-PVP 2-(pyrrolidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)pentan-1-one		C ₁₉ H ₂₇ NO	285,43		16.639

α-PBP/α-Pyrrolidinobutyrophenone 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone		C ₁₄ H ₁₉ NO	217,31	13415-54-8	10.918
α-PHP α -Pyrrolidinohexanophenone/ PV-7 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one		C ₁₆ H ₂₃ NO	245,36	13415-59-3	12.534
α-PPP/α-Pyrrolidinopropiophenone 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone		C ₁₃ H ₁₇ NO	203,28	19134-50-0	10.270
α-PVP/α-Pyrrolidinovalerophenone O-2387/Flakka 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone		C ₁₅ H ₂₁ NO	231,33	5485-65-4	11.663

A3. Espectros de ^1H RMN (1), ^{13}C RMN (2), HMBC (3,4), HSQC (5) e COSY (6) em DMSO.

